

**ABHÄNGIGKEITEN DER CRP - WERTE VOM ERREGER
UND VOM VERLAUF DER INFEKTION
(EINE PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG)**

HERBERT PONGRATZ

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0042

Aus der Kinderklinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. H.-B. Hadorn

Abhängigkeiten der CRP-Werte vom Erreger und
vom Verlauf der Infektion
(eine prospektive Untersuchung)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Pongratz
aus Amberg
im Jahr 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Mitbetreuung durch Dr. Däumling
den promovierten
Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen 16.07.1987
Prüfung:

1.1	Einleitung	1021
1.2	Einleitung	1022
1.3	Einleitung	1023
1.4	Einleitung	1024
1.5	Einleitung	1025
1.6	Einleitung	1026
1.7	Einleitung	1027
1.8	Einleitung	1028
1.9	Einleitung	1029
1.10	Einleitung	1030
1.11	Einleitung	1031
1.12	Einleitung	1032
1.13	Einleitung	1033
1.14	Einleitung	1034
1.15	Einleitung	1035
1.16	Einleitung	1036
1.17	Einleitung	1037
1.18	Einleitung	1038
1.19	Einleitung	1039
1.20	Einleitung	1040
1.21	Einleitung	1041
1.22	Einleitung	1042
1.23	Einleitung	1043
1.24	Einleitung	1044
1.25	Einleitung	1045
1.26	Einleitung	1046
1.27	Einleitung	1047
1.28	Einleitung	1048
1.29	Einleitung	1049
1.30	Einleitung	1050
1.31	Einleitung	1051
1.32	Einleitung	1052
1.33	Einleitung	1053
1.34	Einleitung	1054
1.35	Einleitung	1055
1.36	Einleitung	1056
1.37	Einleitung	1057
1.38	Einleitung	1058
1.39	Einleitung	1059
1.40	Einleitung	1060
1.41	Einleitung	1061
1.42	Einleitung	1062
1.43	Einleitung	1063
1.44	Einleitung	1064
1.45	Einleitung	1065
1.46	Einleitung	1066
1.47	Einleitung	1067
1.48	Einleitung	1068
1.49	Einleitung	1069
1.50	Einleitung	1070
1.51	Einleitung	1071
1.52	Einleitung	1072
1.53	Einleitung	1073
1.54	Einleitung	1074
1.55	Einleitung	1075
1.56	Einleitung	1076
1.57	Einleitung	1077
1.58	Einleitung	1078
1.59	Einleitung	1079
1.60	Einleitung	1080
1.61	Einleitung	1081
1.62	Einleitung	1082
1.63	Einleitung	1083
1.64	Einleitung	1084
1.65	Einleitung	1085
1.66	Einleitung	1086
1.67	Einleitung	1087
1.68	Einleitung	1088
1.69	Einleitung	1089
1.70	Einleitung	1090
1.71	Einleitung	1091
1.72	Einleitung	1092
1.73	Einleitung	1093
1.74	Einleitung	1094
1.75	Einleitung	1095
1.76	Einleitung	1096
1.77	Einleitung	1097
1.78	Einleitung	1098
1.79	Einleitung	1099
1.80	Einleitung	1100
1.81	Einleitung	1101
1.82	Einleitung	1102
1.83	Einleitung	1103
1.84	Einleitung	1104
1.85	Einleitung	1105
1.86	Einleitung	1106
1.87	Einleitung	1107
1.88	Einleitung	1108
1.89	Einleitung	1109
1.90	Einleitung	1110
1.91	Einleitung	1111
1.92	Einleitung	1112
1.93	Einleitung	1113
1.94	Einleitung	1114
1.95	Einleitung	1115
1.96	Einleitung	1116
1.97	Einleitung	1117
1.98	Einleitung	1118
1.99	Einleitung	1119
1.100	Einleitung	1120

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
1.1 Bestimmung des CRP	4
1.2 Bedeutung des CRP	5
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	7
2.1 Patienten	7
2,2 Material	14
3. ERGEBNISSE	16
3.1 CRP-Werte bei positiver Blutkultur mit gram-positiven Bakterien	17
3.2 CRP-Werte bei positiver Blutkultur mit gram-negativen Bakterien	30
3.3 CRP-Werte bei onkologischen Patienten mit positiver Blutkultur	39
3.4 CRP-Werte bei Meningitiden	47
3.5 CRP-Werte mit Candida im Liquor und in der Blutkultur	55
3.6 CRP-Werte bei gram-negativen und gram-positiven Bakterien	58
3.7 CRP-Wert in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung	70
3.8 CRP-Werte und ihr Verhalten unter einer Antibiotikatherapie	76
4. DISKUSSION	83
5. ZUSAMMENFASSUNG	94
6. LITERATURVERZEICHNIS	96

1. EINLEITUNG

Vor über 50 Jahren wurde das CRP im Serum von Pneumonie-Kranken entdeckt. Im Labor von Avery (51) erkannte man dann den nichtimmunologischen Charakter dieser Reaktion zwischen dem C-Polysaccharid von Pneumokokken und diesem "C-reaktiven" Protein in Gegenwart von Ca^{++} -Ionen. Heute kennt man die vollständige Aminosäuresequenz dieses Proteins: es besteht aus fünf cyclisch angeordneten Untereinheiten zu je 187 Aminosäuren, die über nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten werden. Das Molekulargewicht einer Untereinheit beträgt 21500 Dalton. Für das Studium der Eigenschaften des CRP ist wichtig, daß inzwischen auch die Struktur des Pneumokokken-C-Polysaccharids mit seinem Phosphorylcholinanteil aufgeklärt werden konnte (51).

Das CRP bindet sich in Anwesenheit von Kalzium mit hoher Affinität an Cholin-Phosphat, Lecithin, Sphingomyelin usw. in Gewebs- und Bakterienzellwänden. Nach dieser Bindung aktiviert es die Komplementkaskade ebenso wirkungsvoll wie zum Beispiel IgG-Immunkomplexe und kann daher die opsonisierenden, leukozytotaktischen und lytischen Effekte des Komplementsystems hervorrufen (48).

Jahrhundertlang haben sich Ärzte die Frage gestellt, wie sich differentialdiagnostisch ein akut-entzündlicher Prozeß besser von anderen krankheitsähnlicher Symptomatik abgrenzen läßt.

Historisch galt Fieber als ein Anzeichen für entzündliche Krankheitszustände, wobei Patienten in höheren Altersgruppen jedoch häufig keine entsprechende fiebrige Reaktion zeigten. Daneben stehen seit langem Leukozytose und die Links-Verschiebung als Infektionszeichen im Vordergrund, wobei jedoch andererseits jeder Zustand, der eine erhöhte Herztätigkeit verursacht, Änderung des Herzrhythmus und Schwangerschaft, Leukozytose hervorrufen können. Umgekehrt verursachen starke Infektionen wie z.B. Typhus oder Paratyphus, eher eine Leukopenie als eine Leukozytose. Die Erythrozytensedimentationsgeschwindigkeit kann häufig zur zusätzlichen Beurteilung entzündlicher Zustände hilfreich sein. An den Veränderungen des Blutbefundes wie Makrozytose, Sphärozytose, Hypercholesterinämie, Kryoglobulinämie, Polyzythämie, Anämie und das Alter sind jedoch einige wichtige Erscheinungen, die die Blutsenkung beeinflussen, ohne mit dem Vorliegen oder Fehlen einer Infektion zusammenzuhängen (42).

Bakterielle Infektionen stellen häufig lebensbedrohliche Krankheiten dar, die durch ihren perakuten Verlauf eine frühzeitige Erkennung erschweren (15). Nicht immer besitzen die üblichen klinischen und durch Laboruntersuchungen erhältlichen Kriterien die Diagnose einer Infektion Gültigkeit, so daß jeder zuverlässige und leicht meßbare Parameter eine große Hilfe bedeuten kann. Aufgrund dieser häufig irreführenden Erscheinungen wurde neuerdings die quantitative Bestimmung des CRP-Spiegels zum Nachweis einer akuten Entzündung eingesetzt.

Das CRP wurde früher semiquantitativ mittels Lattexagglutinations-Techniken bestimmt. Unglücklicherweise wurde die Interpretation in vielen Fällen durch

Vorzonenprobleme und andere technische Schwierigkeiten erschwert. Lattexagglutinationstechniken sind nicht quantitativ und liefern deshalb selbst unter optimalen Umständen nur einen Bruchteil an Informationen im Vergleich zu quantitativen CRP-Bestimmungen. Standard-Elektropherogramme spiegeln keine CRP-Konzentrationen wider und sind deshalb unbrauchbar. Radiale Immunodiffusions-Techniken sind durchaus spezifisch und empfindlich, jedoch liegt die erforderliche Analysenzeit zur Erstellung einer brauchbaren quantitativen Aussage jenseits des üblichen klinischen Rahmens. Die Elektroimmunodiffusion wurde erfolgreich eingesetzt, jedoch ist die Technik für das durchschnittliche Routinelabor zu schwierig.

Die kinetische Nephelometrie bietet jetzt eine empfindliche, genaue, einfache und schnelle Möglichkeit zur quantitativen Bestimmung des CRP's und wird sehr wahrscheinlich für die meisten Labors die Methode der Wahl sein. Erst durch die quantitative Messung des CRP's hat es sich als das Protein der Wahl zur Feststellung, Diagnose und Therapieverlaufskontrolle von Erkrankungen, an denen Entzündungen und Gewebsschädigungen beteiligt sind, erwiesen (42).

Diese vorliegende Studie befaßt sich mit der Interpretation positiv und negativ quantitativ gewonnener CRP-Werte bei Infektionen im Kindesalter.

1.1 Bestimmung des CRP

Das im Labor bei der Universitätsklinik München verwendete Nephelometer ICS Beckman arbeitet weitgehend selbständig nach der kinetischen Methode.

Bei der kinetischen Streulichtmessung wird die Antigen-Antikörperreaktion in einem Puffersystem, das zur Beschleunigung der Reaktion Polyäthylenglycol (PEG) enthält, durchgeführt. Damit erreicht man die maximale Trübung schon in wenigen Minuten. In weniger als 60 Sekunden wird die maximale Trübungszunahme pro Zeit und damit die maximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht. Mit verminderter Geschwindigkeit läuft dann die Antigen-Antikörperreaktion ihrem Endpunkt entgegen. Die maximale Geschwindigkeit der Streulichtzunahme ist bei vorgegebener Antikörper-konzentration proportional der Antigenkonzentration. Die Antigenbestimmung erfolgt unter Antikörperüberschußbedingungen.

Da bei der kinetischen Methode nur die Streulichtzunahme, nicht aber der absolute Wert in die Messung eingeht, können Eigentrübungen der Probe und die Blindwerte für Puffer und Küvette unberücksichtigt bleiben (Arbeit von Prof. Dr. Bidlingmeyer, Kinderklinik München).

1.2 Bedeutung des CRP

Der Nachweis erhöhter CRP-Spiegel hat sich als klinisch äußerst wichtig erwiesen, insbesondere für die Schnell diagnose der Sepsis und Meningitis bei Säuglingen (12). Bereits sechs Stunden nach einem akut entzündlichen Geschehen beginnt die CRP-Konzentration zu steigen. Wegen der biologischen Halbwertszeit dieses Proteins von 24 Stunden verläuft der quantitative CRP-Spiegel genau parallel mit dem Erkrankungsgrad bei entzündlichen Prozessen (42).

Bei einer ausführlichen Studie über bakterielle Meningitis und Septikämie wurde gefunden, daß das CRP im Verlauf der Krankheit in erhöhten Konzentrationen vorlag. Die CRP-Spiegel bleiben entweder hoch oder steigen erneut an, wenn anti-bakterielle Behandlung zu keinem Erfolg führt. Demzufolge können quantitative CRP-Bestimmungen möglicherweise auch zur Verlaufskontrolle von anderen bakteriellen Infektionen verwendet werden. Von Vorteil wäre, wenn der CRP-Spiegel den Krankheitsverlauf zuverlässiger als die Blutsenkung, den Eiweißgehalt des Liquors oder die Blutleukozyten reflektieren würde (12).

Der Hauptaugenmerk bei dieser Arbeit lag auf der Beachtung des Auftretens von CRP-Anstiegen bisher nicht untersuchter bakterieller Infektionen und insbesondere auf seine möglicherweise ätiologisch bedingte Abhängigkeit der Titerhöhe. Ferner wurde der ätiologisch bedingten Trennschärfe zu bakteriellen Infektionen und anderen beobachteten Ursachen eines CRP-Anstiegs nachgegangen.



Bei einer Anzahl entzündlicher Bindegewebserkrankungen steigt der CRP-Spiegel mit zunehmender Krankheitsaktivität und sinkt mit klinischer spontaner oder behandlungsinduzierter Besserung (Rheumatisches Fieber-Spondylitis ankylosans - Bechterow - Chronische Polyarthrititis - Juvenile chronische Arthritis - Reiter-Syndrom - Psoriasis-Arthritis - Vaskulitische Syndrome: Polymyalgia rheumatica, Polyarteritis nodosa, Morbus Crohn). Während bei einem Großteil der erwähnten Krankheiten nach wie vor die klinische Gesamtaktivität sehr schwierig zu quantifizieren und keineswegs allein mit bloßen Laborparametern erfassbar ist, hat sich doch das CRP auch als der zuverlässigste Einzelparameter im Serum bei chronischen Polyarthritikern, bei Polymyalgia rheumatica und Spondylitis ankylosans Bechterow erwiesen. Er korreliert auch am besten mit der Entzündung im Gelenk, gemessen an der Synovia-Konzentration mehrerer Proteasen (42).

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Patienten

Die eigenen Untersuchungen stützen sich auf die prospektive Analyse von 50 Kindern, die stationär in der Hauner'schen Kinderklinik in München lagen. Die 50 Kinder unterteilten wir in fünf Gruppen.

Zur Gruppe I gehörten 27 Kinder, in deren Blutkultur gram-positive Kokken wuchsen, 20 Kinder hatten koagulase-negative Staphylokokken, 4 Kinder hatten *Staphylococcus aureus*, 1 Kind hatte vergrünende Streptokokken und 1 Kind hatte B-Streptokokken in der Blutkultur. Bei einem Kind fanden sich während unterschiedlicher Zeitpunkte koagulase-negative Staphylokokken, vergrünende Streptokokken und Streptokokken der Gruppe D. Das Alter der Kinder erstreckte sich von der Geburt bis zum zehnten Lebensjahr. Tabelle 1 zeigt das Alter der Kinder, als die Blutkultur erstmals positiv wurde und die Krankheit, die zu einem stationären Aufenthalt führte. 24 % der Kinder waren nicht älter als ein Monat, als sie die Infektion bekamen.

TABELLE 1

Gruppe 1		
Keim	Krankheit	Alter zum Zeitpunkt der Infektion (T = Tag, M = Monat, J = Jahr)
E koagulase-neg. Staphylokokken	vorzeitiger Blasensprung	innerhalb 24 Std. n. Geburt
GM koagulase-neg. Staphylokokken	Frühgeburt	innerhalb 24 Std. n. Geburt
WA koagulase-neg. Staphylokokken	Oesophagusatresie	8 T
KD koagulase-neg. Staphylokokken	Frühgeburt	10 T
HS Staphylococcus aureus	Analatresie	14 T
AA koagulase-neg. Staphylokokken	vorzeitiger Blasensprung	20 T
AK koagulase-neg. Staphylokokken	Ductus Botalli	26 T
WC koagulase-neg. Staphylokokken	vorzeitiger Blasensprung	1 M 8 T
SF koagulase-neg. Staphylokokken	Frühgeburt	1 M 27 T
EM koagulase-pos. Staphylokokken	Sectio	2 M 2 T
MJ koagulase-neg. Staphylokokken	Omphalocele	2 M 8 T
TM koagulase-neg. Staphylokokken	Frühgeburt	3 M 1 T
HA B-Streptokokken	Hydronephrose	3 M 10 T

Fortsetzung Tabelle 1

LC koagulase-neg. Staphylokokken	Gastroschisis	3 M 23 T
HM koagulase-neg. Staphylokokken	Hydrocephalus	4 M 24 T
KG koagulase-neg. Staphylokokken	Oesophagusatresie	6 M 6 T
SF koagulase-neg. Staphylokokken	Enterokolitis	6 M 16 T
TM vergrünende Streptokokken	Pankreas anulare	7 M 11 T
SK koagulase-neg. Staphylokokken	Hydrocephalus	7 M 17 T
HM koagulase-neg. Staphylokokken	Truncus Arteriosus Communis	8 M 15 T
TM D-Streptokokken	bronchopulmonale Dysplasie	9 M 11 T
BE koagulase-neg. Staphylokokken	Hypoglykämie	9 M 21 T
ÖK koagulase-neg. Staphylokokken	Porencephalie	11 M 7 T
SS Staphylococcus aureus	Gastroschisis	1 J 2 M 19 T
KN vergrünende Streptokokken	hämolytisch urämisches Syndrom	2 J 2 M 12 T
CT Staphylococcus aureus	Orbitalphlegmone	3 J 8 M 5 T
JA koagulase-neg. Staphylokokken	Verbrennung	5 J 5 M 4 T
FP koagulase-neg. Staphylokokken	Osteomyelitis	8 J 3 M 10 T
BA koagulase-neg. Staphylokokken	Endokarditis	10 J 4 M 11 T

Die Gruppe 2 bestand aus 12 Kindern mit einer positiven Blutkultur, in der gram-negative Bakterien wuchsen. Bei zwei Kindern fanden wir *Neisseria meningitidis*, bei zwei Kindern *Haemophilus influenzae*, bei einem Kind *Pseudomonas*, bei zwei Kindern *Serratia marcescens*, bei einem Kind *Enterobacter cloacae*, bei einem Kind *Escherichia coli*, bei einem Kind *Klebsiella pneumoniae*, bei einem Kind *Proteus mirabilis* und *Klebsiella oxytoca* und bei einem Kind pleomorphe gram-negative Gebilde in der Blutkultur.

In Tabelle 2 ist das Alter der Kinder, an der eine Blutkultur positiv wurde, ersichtlich. Auch ist die Krankheit, die einen stationären Aufenthalt nötig machte, aufgeführt.

Tabelle 2

Gruppe 2		
Keim	Krankheit	Alter zum Zeitpunkt der Infektion (T = Tag, M = Monat, J = Jahr)
MK pleomorphe gram-neg. Gebilde	Oesophagusatresie	9 T
WC Enterobacter cloacae	Nierenarterienstenose	23 T
LC Serratia marcescens	Gastroschisis	4 M 23 T
SF Proteus mirabilis + Klebsiella oxytoca	KMP 1	7 M 11 T
HG Neisseria meningitidis	Meningokokkensepsis	11 M 23 T
LJ Serratia marcescens	multiple Mißbildungen	12 M 29 T
KB Pseudomonas	Osteomyelitis	1 J 5 M
AM Klebsiella pneumonia	Myelofibrose	2 J 5 M
HJ Haemophilus influenzae	Epiglottitis	2 J 7 M 4 T
HS Escherichia coli	Verbrühung	3 J 0 M 5 T
BM Neisseria meningitidis	Polyserositis	13 J 9 M 1 T

Onkologische Fälle bildete die dritte Gruppe mit sieben Kindern. Davon zeigten sich bei sechs Kindern gram-negative Keime in der Blutkultur: *Bacteroides ochraceus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella tennessee*. Das siebte Kind hatte einen gram-positiven Keim in der Blutkultur: vergrünende *Streptokokken*.

In Tabelle 3 kann man das Alter der Kinder einsehen. Diese Kinder hatten alle eine onkologische Erkrankung. Alle wurden zytostatisch behandelt und wiesen mehr oder minder eine Granulozytopenie auf.

Vier Kinder bildeten Gruppe 4. Bei diesen war ein positiver Erregernachweis im Liquor feststellbar. Die Blutkultur war negativ. Es wurden im Liquor *Pneumokokken*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* und *Pseudomonas* entdeckt.

Tabelle 4 zeigt das Alter der Kinder, in der ein Erregernachweis im Liquor stattgefunden hat.

In Gruppe 5 war ein Kind mit einer positiven Blutkultur und gleichzeitig positivem Liquor, in der Sproßpilze der *Candida*-Gruppe gefunden wurden. Das Kind war 13 Tage alt (Tabelle 4).

Alle Kinder standen nach einer positiven Blutkultur unter Antibiotikabehandlung.

Tabelle 3

Gruppe 3		
Keim	Krankheit	Alter zum Zeitpunkt der Infektion (T = Tag, M = Monat, J = Jahr)
GE Bacteroides ochraceus	ALL	10 M 27 T
LR Pseudomonas	AML	1 J 6 M 28 T
ZS Enterobacter cloacae	AML	2 J 6 M 26 T
HK Escherichia coli	ALL	3 J 0 M 7 T
SS Salmonella tenessee	Neuroblastom	4 J 3 M 15 T
HG Acinetobacter	Fibrosarkom	12 J 10 M
SR vergrünende Streptokokken	AML	15 J 4 M 15 T

Tabelle 4

Gruppe 4		
Keim	Krankheit	Alter zum Zeitpunkt der Infektion (T = Tag, M = Monat, J = Jahr)
BN Pseudomonas	Hydrocephalus	7 T
PD Escherichia coli	Hydrocephalus	1 M 15 T
DS Haemophilus influenzae	Gastroenteritis	6 M 5 T
BP Pneumokokken	Meningitis	1 J 9 M 15 T
Gruppe 5		
AM Candida	Osteomyelitis	13 T

2.2 Material

Das Serum

Von Kindern, die eine positive Blutkultur oder einen positiven Erregernachweis im Liquor hatten, sammelten wir Blut. Wir mußten uns aus technischen Gründen darauf beschränken, nur in begrenztem Umfang Blutproben zu erhalten. Da nicht bei jedem Kind, das wir beobachteten, jeden Tag Blut abgenommen wurde, wird der Verlauf der CRP-Werte oft ungenügend widergegeben. Meist gelang es nicht am selben Tag des positiven Erregernachweises in der Blutkultur oder im Liquor, Serum dieses Kindes zu bekommen.

Da das Ergebnis einer Blutkultur etwas Zeit braucht, um eine Aussage über den Erreger machen zu können, konnten wir oft nicht frühzeitig genug Seren sammeln. Wenn möglich, versuchten wir an dem Tag, an dem eine Blutkultur angelegt wurde, in der Erreger wachsen würden, Seren von diesem Kind zu sammeln.

Zur Bestimmung des CRP genügte ein halbes Eppendorfhütchen voll Serum. Nachdem wir Blut von Kindern erhalten hatten, wurde es abzentrifugiert, das Plasma eingefroren und zur späteren Bestimmung kühl gelagert. Die meisten Seren sammelten wir 14 Tage lang, soweit das Kind noch stationär war.

In dem Zeitraum von 10 Monaten konnten wir 52 Fälle, in denen gram-positive oder gram-negative Bakterien in der Blutkultur zu finden waren, zusammentragen. Auf diese 52

Fälle fielen insgesamt 271 Seren, in denen das CRP gemessen wurde. Auf Gruppe 1 (29 gram-positive Bakterien) fielen 139 Bestimmungen, auf Gruppe 2 (12 gram-negative Bakterien) 55 Bestimmungen, auf Gruppe 3 (7 onkologische Kinder mit gram-positiven oder gram-negativen Bakterien) 39 Bestimmungen, auf Gruppe 4 (4 Kinder mit gram-positiven oder gram-negativen Bakterien im Liquor) 23 Bestimmungen und auf Gruppe 5 (ein Kind mit Candida im Liquor und in der Blutkultur) 15 Bestimmungen zu. Wir untersuchten Seren vom 17.02.1984 bis 10.12.1984.

3. ERGEBNISSE

3.1 CRP-Werte bei positiver Blutkultur mit gram-positiven Bakterien

Gruppe 1 = 29 Fälle, 139 verschiedene Bestimmungen

3.2 CRP-Werte bei positiver Blutkultur mit gram-negativen Bakterien

Gruppe 2 = 12 Fälle, 55 verschiedene Bestimmungen

3.3 CRP-Werte bei onkologischen Kindern mit positiver Blutkultur

Gruppe 3 = 6 Fälle mit gram-negativen Bakterien

1 Fall mit gram-positivem Bakterium,

39 verschiedene Bestimmungen

3.4 CRP-Werte bei Meningitiden

Gruppe 4 = 3 Fälle mit gram-negativen Bakterien

1 Fall mit gram-positivem Bakterium,

23 verschiedene Bestimmungen

3.5 CRP-Werte mit Candida im Liquor und in der Blutkultur

Gruppe 5 = 1 Fall , 15 verschiedene Bestimmungen

3.6 CRP-Werte bei gram-negativen und gram-positiven Bakterien

3.7 CRP-Wert in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung

3.8 CRP-Werte und ihr Verhalten unter einer Antibiotikatherapie

3.1 CRP-Werte bei positiver Blutkultur mit gram-positiven Bakterien Gruppe 1

Wir sammelten 139 Seren von 27 Kindern, die einen gram-positiven Keim in ihrer Blutkultur hatten. Es wurde nach Möglichkeit von dem Tag an gesammelt, an dem die Durchführung einer Blutkultur angebracht erschien. Oft konnten wir erst Tage nach einem positiven Erregernachweis Seren vom Labor erhalten.

Unser niedrigster CRP-Wert betrug 0,6 mg/dl. Diesen Wert findet man auch bei gesunden Patienten. Er ist als nicht pathologisch zu betrachten. Bei 45 % der Kinder betrug der CRP-Wert 0,6 mg/dl oder knapp darüber. Von diesen Kindern wurde oft erst am 5. oder 6. Tag nach dem Anlegen einer positiven Blutkultur Serum gewonnen. Auch waren die Leukozyten durchschnittlich wieder normal oder noch leicht erhöht. Hier schien es sich um eine Infektion zu handeln, die bereits im Abklingen zu sein schien. Die antibiotische Behandlung wurde sofort eingeleitet und zeigte deshalb bald ihre Wirkung. 41 % der Patienten hatten CRP-Werte, die zwischen 1 mg/dl und 10 mg/dl lagen. Bei 14 % der Kinder stieg der CRP-Wert über 10 mg/dl. Im Blutbild dieser Kinder sah man eine deutliche Linksverschiebung, was auf die Schwere der Infektion schließen ließ.

In Tabelle 5 haben wir die CRP-Werte und die dazugehörigen Tage, an denen gemessen wurde, aufgeführt. Manche CRP-Werte wurden erst Tage nach einer positiven Blutkultur gemessen, was die Ergebnisse nicht richtig wiedergibt.

Anhand von 3 Beispielen, von denen wir viele Seren erhalten konnten, wollen wir den Verlauf der Infektion mit den CRP-Werte und den Leukozyten darstellen.

Es ist zu erkennen, daß im Durchschnitt nach zehn Tagen die CRP-Werte ihren physiologischen Ausgangswert wieder erreichten. Die späteren CRP-Anstiege sind wahrscheinlich auf erneute Infektionen, die nicht mehr durch Blutkulturen gesichert werden konnten, weil die Kinder rechtzeitig antibiotisch behandelt wurden, zurückzuführen.

Tabelle 5

Gruppe 1

Keim Krankheit	Tag, an dem eine Blutkultur positiv wurde* CRP-Werte								
1. LC koagulase-neg. Staphylokokken Gastroschisis	1	2	3	4	5	6	7	8	9 *
					0,71			0,64	
	10	11	12	13	14	15	16	17	18 *
		0,6		0,6			0,64		0,6
	19	20	21	22	23	24	25	26	27 *
			0,6		6,66			1,72	
	18 *								
	2,02								
2. KG koagulase-neg. Staphilokokken Oesophagusatresie	1	2	3	4	5	6	7	8	9 *
	3,47	9,18			8,37		3,0	1,15	
	10	11	12	13	14	15	16	17	18 *
	0,63		0,6						1,03
	19	20	21	22	23	24	25	26	27 *
								0,6	
	28	29	30	31	32	33	34	35	36 *
					8,08		1,4		
	37	38	39	40	41	42	43	44	45 *
				1,05		11,3			
	46	47	48	49	50 *				
					1,37				
3. TM koagulase-neg. Staphylokokken Frühgeburt	1	2	3	4	5	6	7 *		
					1,23		3,05		
4. GM koagulase-neg. Staphylokokken Frühgeburt	1	2	3	4	5	6 *			
					0,6				
5. MJ koagulase-neg. Staphylokokken Omphalocele	1	2	3	4	5	6	7	8	9 *
			2,5			6,74			0,6
	10	11	12	13	14	15	16	17	18 *
						0,6		0,6	0,6
	19	20	21 *						
			0,6						

Fortsetzung Tabelle 5

Keim Krankheit	Tag, an dem eine Blutkultur positiv wurde * CRP-Werte									
6. SK koagulase-neg. Staphylokokken Hydrocephalus	1 10 0,6	2 11	3 12	4 13	5 14 *	6 1,02 0,6	7	8	9 *	
7. SS Staphylococcus Aureus Gastroschisis	1	2	3	4 1,93	5	6 *	0,72			
8. HS Staphylococcus Aureus Analatresie	1 10 14,8	2 11	3 12 *	4 36,0 2,62	5	6	7 10,4	8	9 *	5,92
9. CT Staphylococcus Aureus Orbitalphlegmone	1 10	2 11	3 16,5 12	4 13 0,6	5 14 *	6	7	8	9 *	
10. HM koagulase-neg. Staphylokokken Hydrocephalus	1 10	2 11	3 12	4 3,6 13	5 1,64 14	6	7	8	9 *	0,6 17 * 1,68
11. SF koagulase-neg. Staphylokokken Frühgeburt	1	2	3	4 0,6	5	6	7	8 *		0,6
12. LJ koagulase-neg. Staphylokokken Porenzephalie	1 10 19	2 11 20	3 10,8 12 1,77	4 13	5 14	6 15	7 16	8 17	9 *	18 * 0,6 26 * 0,6
13. AK koagulase-neg. Staphylokokken Ductus Botalli	1 10	2 0,6 11	3 12	4 13	5 0,6 14 0,6	6 15 * 0,6	7	8 0,6	9 *	
14. BA koagulase-neg. Staphylokokken Endokarditis	1 10 19	2 11 20	3 12 21	4 13 22 6,94	5 14 23	6 15 8,43 24 *	7 16	8 17	9 *	6,47 18 *

Fortsetzung Tabelle 5

Keim Krankheit	Tag, an dem eine Blutkultur positiv wurde * CRP-Werte									
15. E koagulase-neg. Staphylokokken vorzeitiger Blasensprung	1	2	3 0,6	4 0,6	5	6 0,6	7	8 0,6	9*	
	10	11	12	13	14	15 8,43	16	17	18*	
	19	20	21	22 6,94	23	24*				
16. JA koagulase-neg. Staphylokokken Verbrennung 15%	1	2	3 11,4	4 8,82	5 9,01	6 9,79	7	8	26*	1,59
17. BE koagulase-neg. Staphylokokken unklare Hypo- glykämie	1	2	3	4	5	6 0,82	7	8	9*	
	10	11 0,6	12*							
18. HM koagulase-neg. Staphylokokken Truncus Arteriosus Communis	1 2,83	2	3	4	5 0,72	6 1,08	7	8	9*	
	10 2,84	11* 2,54								
19. AA koagulase-neg. Staphylokokken vorzeitiger Blasensprung	1	2	3	4	5	6 0,9	7 1,01	8 0,85	9*	
	10*	0,8								
20. WC koagulase-neg. Staphylokokken vorzeitiger Blasensprung	1	2 7,06	3	4 1,49	5	6	7* 0,6			
21. SF koagulase-neg. Staphylokokken Enterokolitis	1 0,98	2	3	4	5	6	7	8* 0,6		
22. WA koagulase-neg. Staphylokokken Oesophagusatresie	1 3,15	2	3 1,0	4	5 1,07	6	7	8* 0,6		

Fortsetzung Tabelle 5

Keim Krankheit	Tag, an dem eine Blutkultur positiv wurde* CRP-Werte									
23. FP koagulase-neg. Staphylokokken Osteomyelitis	1	2	3	4*	0,6					
24. KD koagulase-neg. Staphylokokken Frühgeburt	1 14,6	2	3	4	5 4,15	6	7 2,63	8	9*	
	10	11 1,56	12 1,59	13	14 1,12	15	16*	17 1,19	18	19
25. EM Staphylococcus aureus Sectio bei Pla- centa Praevia	1	2 0,7	3 0,6	4	5 0,6	6	7	8 0,6	9*	0,6
	10	11 0,6	12	13	14	15	16*	17 0,6	18	19
26. TM vergrünende Streptokokken Pankreas Anulare	1 0,6	2 0,6	3	4 1,2	5 0,61	6	7 7,0	8	9*	0,6
	10	11	12	13	14 0,6	15 0,6	16	17 0,6	18*	19
	19 0,6	20 5,11	21 12,0	22	23*					
27. KN vergrünende Streptokokken Hämolytisch ur- ämisches Syndrom	1 3,6	2	3 5,95	4 5,65	5 3,12	6 1,17	7 0,78	8 1,43	9*	1,59
	10	11 1,59	12	13 1,34	14*					
28. HA B-Streptokokken Hydronephrose	1	2	3 8,02	4	5 1,37	6	7	8	9*	
	10	11	12	13 1,2	14	15	16*	17 0,62	18	19
29. TM D-Streptokokken Broncho-Pulmonale Dysplasie	1	2	3	4	5	6	7	8*	9	0,6

Beispiel 1 (KN)

Das erste Beispiel bildete ein zwei Jahre altes Mädchen, das an einem hämolytisch urämischem Syndrom litt. In ihrer Blutkultur wuchsen vergrünende Streptokokken. Dreizehn Tage untersuchten wir zehn Seren von diesem Kind.

Aus Tabelle 6 und Kurve 1 ist ersichtlich, wie das Abklingen des CRP mit dem Rückgang der Leukozyten und der Linksverschiebung zusammenhängt. Hohe Leukozyten und eine deutliche Linksverschiebung sind Parameter für den Schweregrad einer Infektion.

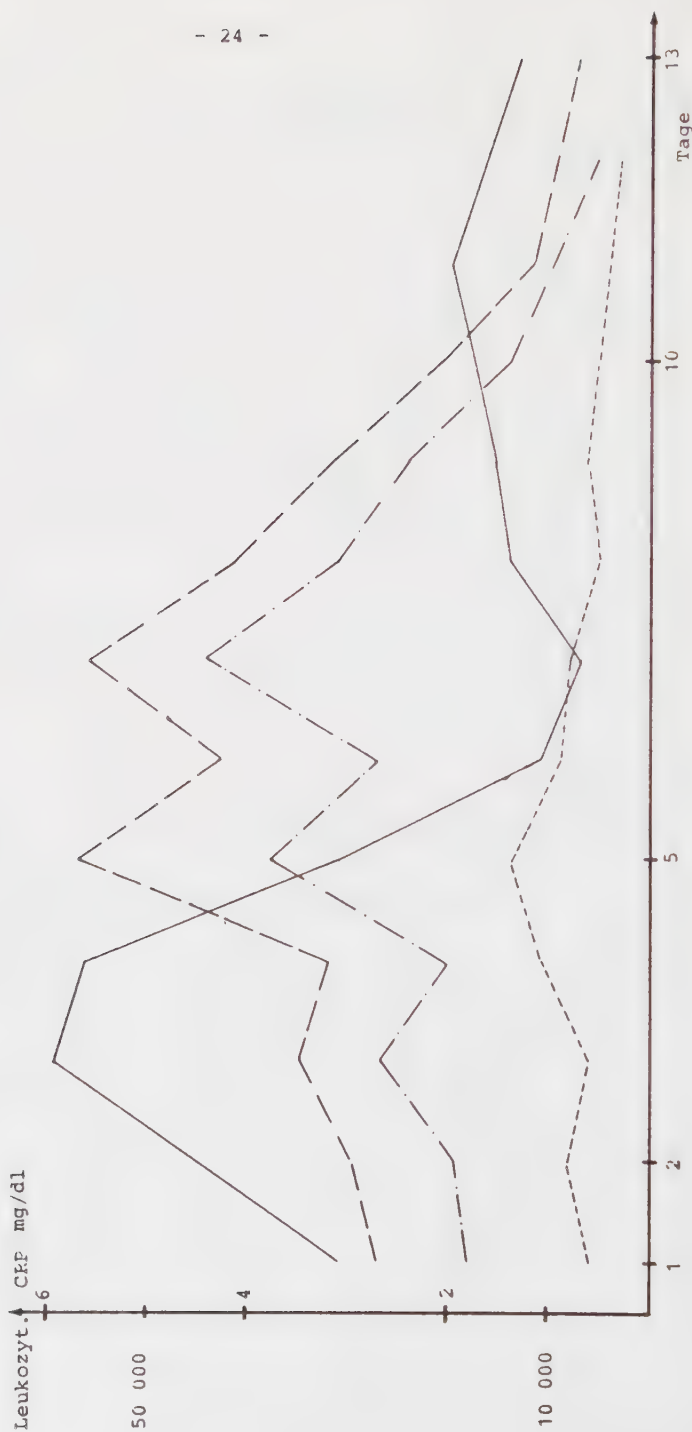
Das Kind wurde am 1. bis 5. Tag mit Cefotaxim 3 x 300 mg, Azlocillin 3 x 600 mg und Ampicillin 4 x 125 mg behandelt. Anschließend 8 Tage nur noch mit Ampicillin.

TABELLE 6

Keim: vergrünende Streptokokken (KN)

Tage nach einem Erregernachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	CRP-Werte
1	27 700	4	12	44	24	3,6
2	29 400	7	24	33	28	
3	35 000	8	32	30	18	5,95
4	32 200	1	20	41	35	5,65
5	57 000	7	23	30	25	3,12
6	43 000	6	22	31	22	1,17
7	56 200	5	24	44	15	0,78
8	41 900	9	11	51	14	1,43
9	31 200	7	13	55	21	1,59
10	20 600		13	55	25	
11	11 700					1,99
12	9 800		3	52	40	
13	7 400					1,34

- Leukozyten
- Segmentkernige
- Lymphozyten
- CRP



Beispiel 2 (KD)

Das zweite Beispiel war ein 16 Tage alter Säugling. Er kam durch eine Frühgeburt zur Welt. In diesem Fall waren die Leukozyten nur mäßig erhöht, und die Linksverschiebung nicht deutlich ausgeprägt. In der Blutkultur wuchsen koagulase-negative Staphylokokken. Behandelt wurde mit Tobramycin 1 x 2,6 mg, Cefamandol 3 x 22 mg und Flagyl 3 x 4,5 mg.

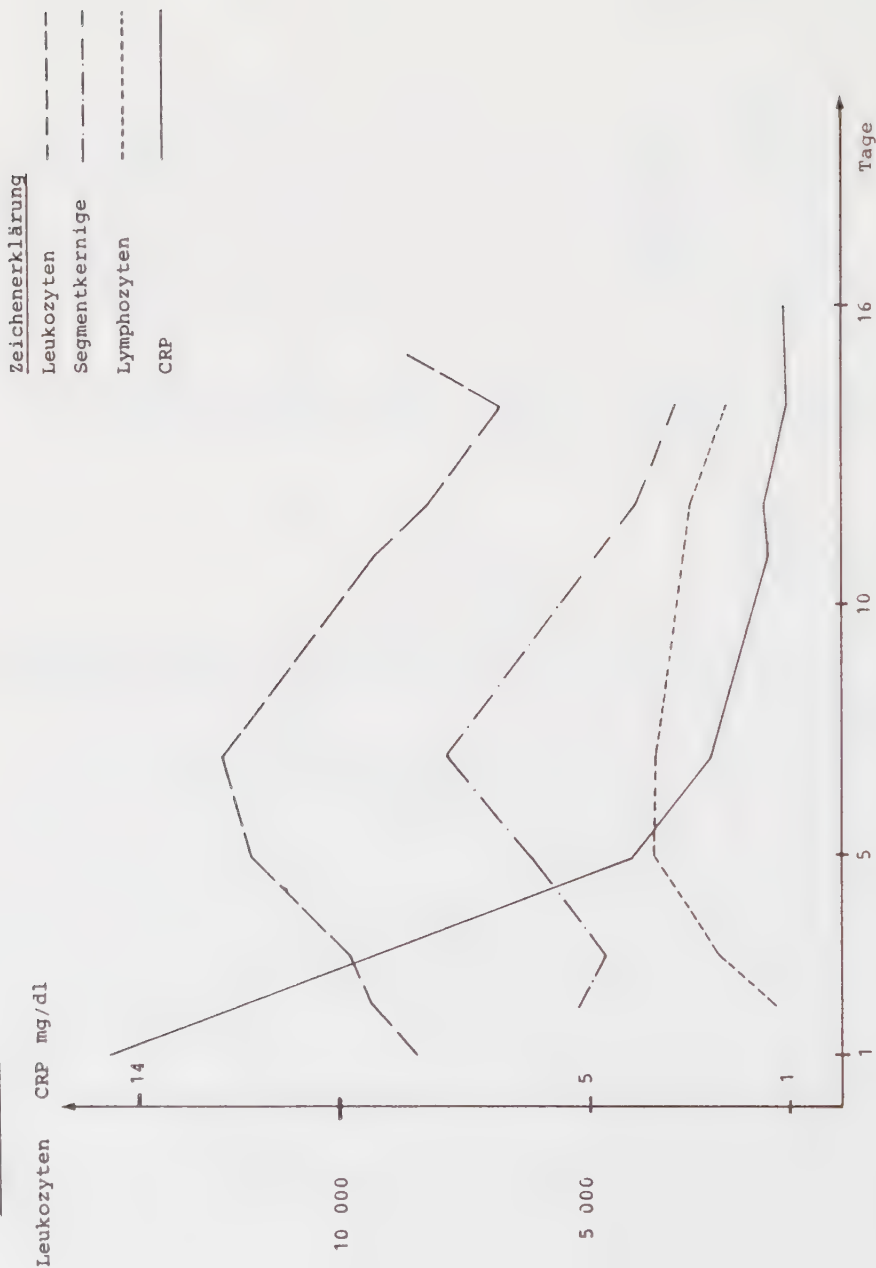
Auch in Tabelle 7 und Kurve 2 kann man gut den Verlauf der Infektion anhand der CRP-Werte und der Leukozyten verfolgen.

TABELLE 7

Keim: koagulase-neg. Staphylokokken (KD)

Tage nach einem Erreger-nachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segment-kernige	Lymphozyten	CRP-Werte
1	8 500	-	-	-	-	14,6
2	9 400	1	11	40	14	-
3	9 800	-	7	28	25	-
4	-	-	-	-	-	-
5	11 800	-	5	39	33	4,15
6	-	-	-	-	-	-
7	12 400	-	6	57	30	2,63
8	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	9 300	-	-	-	-	1,56
12	8 200	-	5	33	37	1,59
13	-	-	-	-	-	-
14	6 800	-	2	35	34	1,12
15	8 700	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	1,19

KURVE 2 - KD



Beispiel 3 (KG)

Das dritte Beispiel bildete ein halbes Jahr altes Kind, das in der chirurgischen Abteilung lag. Es wurde an einer Oesophagusatresie behandelt. In einem Zeitraum von 50 Tagen bestimmten wir 14 Seren. In der Blutkultur fanden sich koagulase-negative Staphylokokken. Wir verfolgten den Verlauf des CRP-Wertes in den ersten Tagen und konnten feststellen, daß er sich nach zehn Tagen wieder normalisierte. Bei dem Kind war ein dreimaliger Anstieg des CRP in 50 Tagen zu beobachten., was auf mögliche erneute Infektionen schließen ließ. Der Anstieg des CRP ging mit hohen Leukozyten einher.

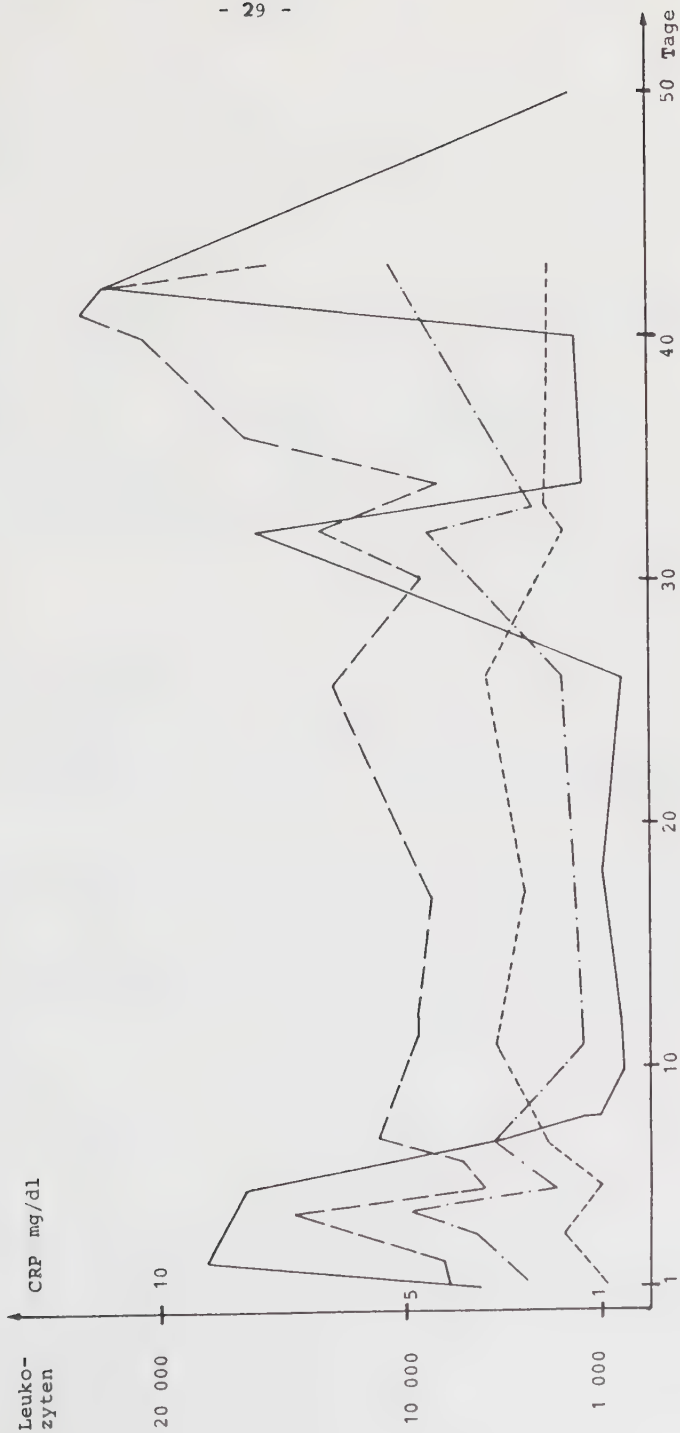
Tabelle 8 und Kurve 3 spiegeln den Verlauf der Infektion wider. Das Kind wurde zuerst mit Gernebcin 2 x 10 mg, Flagyl 3 x 30 mg, Claforan 3 x 150 mg und Mandokef 3 x 150 mg behandelt. Später wurde die Therapie mit Bykomycin fortgesetzt.

TABELLE 8

Keim: koagulase-neg. Staphylokokken (KG)

Tage nach dem Erreger-nachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segment-kernige	Lymphozyten	CRP-Werte
1	8 300	1	10	52	24	3,47
2	8 500	-	-	-	-	9,18
3	12 200	2	23	35	30	-
4	14 900	6	19	42	20	-
5	6 700	3	14	37	32	8,37
6	7 800	-	-	-	-	-
7	10 900	-	2	50	41	3,0
8	-	-	-	-	-	1,15
9	10 400	-	2	31	50	-
10	-	-	-	-	-	0,63
11	9 600	-	4	16	67	-
12	9 600	-	-	-	-	0,6
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	9 000	-	2	30	57	-
18	-	-	-	-	-	1,03
19	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-
26	13 300	-	-	22	52	0,6
27	-	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-
30	9 500	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-
32	13 600	-	22	46	26	8,08
33	11 200	-	4	37	38	-
34	8 800	-	-	-	-	1,4
35	-	-	-	-	-	-
36	16 600	-	-	-	-	-
37	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	-	-
40	20 600	-	-	-	-	1,05
41	23 200	-	-	-	-	-
42	22 300	-	-	-	-	11,3
43	15 500	-	3	63	27	-
44-49	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	1,37

- Leukozyten
- Segmentkernige
- Lymphozyten
- CRP



3.2 CRP-Werte bei positiver Blutkultur mit gram-negativen Bakterien

Gruppe 2

Wir sammelten Seren von zwölf Kindern, die einen gram-negativen Keim in ihrer Blutkultur hatten. Davon hatten 33 % einen CRP-Wert von 0.6 mg/dl bis 1 mg/dl im Serum. Da bei diesen Kindern erst sehr spät (5., 6., 7. und 8. Tag nach einer angelegten Blutkultur) Serum gewonnen wurde, waren die Ergebnisse nicht sehr aufschlußreich. Die Leukozyten dieser Kinder bewegten sich während der Messung im Normbereich. Die Infektion schien hier schon nicht mehr deutlich ausgeprägt zu sein.

Bei 25 % lag der CRP-Wert zwischen 1 mg/dl und 10 mg/dl. Die übrigen 42 % besaßen einen CRP-Wert, der größer als 10 mg/dl war. Der höchste Wert betrug 31,5 mg/dl. Zum Vergleich zu gram-positiven Erregern verursachen gram-negative Erreger höhere CRP-Werte.

Tabelle 9 zeigt die CRP-Werte und die dazugehörigen vergangenen Tage, an denen die Blutkultur angelegt wurde.

Anhand dreier Beispiele wollen wir ebenfalls den Verlauf einer Infektion mit gram-negativen Bakterien darstellen.

•

•

TABELLE 9

Gruppe 2

Keim Krankheit	Tag, an dem eine Blutkultur positiv wurde * CRP-Werte								
1. BM Neisseria meningitidis Polyserositis	1 10	2 6,78 11	3 12 8,5	4 7,78 13	5 3,65 31* 0,6	6 2,16	7	8 3,55	9* 5,0
2. HG Neisseria meningitidis Meningokokkensepsis	1 23,6 10 11,2 19 0,6	2 17,9 11 7,6 20 2,68	3 31,5 12 4,58 30* 1,64	4 14 13 4,58 30* 1,64	5 14,7 14 15 24* 0,63	6 15	7 8,11 16 11,11	8 7,36 17 3,85	9* 11,6 18*
3. LC Serratia marcescens Gastroschisis	1 1,23	2	3 21,9	4 17,8	5 11,4	6	7 9,4	8	9*
4. LJ Serratia marcescens Multiple Mißbildungen	1 10 19	2 11 20	3 12 21	4 13 0,6 22	5 14 23	6 15	7 16	8 17	9* 18*
5. KB Pseudomonas Species Osteomyelitis	1 10	2 11 0,6	3 12 *	4	5 0,6	6	7	8	9*
6. HJ Haemophilus influenzae Epiglottitis	1	2	3	4	5	6	7 *	0,6	
7. TM Haemophilus influenzae Epiglottitis	1	2	3	4	5 *	1,02			

Fortsetzung TABELLE 9

Keim Krankheit	Tag, an dem eine Blutkultur positiv wurde* CRP-Werte									
8. WC Enterobacter Cloacae Nierenarterien- stenose	1 19,4 10	2 25,8 11	3 18,6 12 1,49	4 8,37 13	5 6,89 14	6 15	7 16	8 4,4 17*	9*	0,6
9. HS Escherichia coli Verbrüfung 25%	1 6,41	2* 7,58								
10. AM Klebsiella pneumoniae Myelofibrose	1 10	2 10,8 11*	3	4	5 1,01	6	7	8 0,6	9*	
11. SF Proteus mirabilis + Klebsiella oxytoca KMP 1	1 10* 0,6	2 18,3	3 11,9	4	5	6	7 0,6	8	9*	
12. MK Pleomorphe gram- negative Gebilde Oesophagusatresie	1	2	3	4 9,41	5 14,0	6	7	8* 1,38		

Beispiel 1 (WC)

Das erste Beispiel war ein 1 Monate alter Junge mit Verdacht auf Nierenarterienstenose. In seiner Blutkultur wuchsen *Enterobacter cloacae*. 17 Tage sammelten wir 8 Seren.

Die Leukozyten waren stark erhöht mit einer deutlichen Linksverschiebung. Er wurde mit Cefotaxim 3 x 240 mg, Gernebcin 2 x 10 mg und Tobramycin 2 x 10 mg antibiotisch abgedeckt.

In Tabelle 10 und Kurve 4 läßt sich der Verlauf der Infektion deutlich wiedergeben.

TABELLE 10

Keim: *Enterobacter cloacae* (WC)

Tage nach dem Erreger-nachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segment-kernige	Lymphozyten	CRP-Werte
1	-	3	15	33	30	19,4
2	-	-	-	-	-	25,8
3	14 600	-	-	-	-	18,6
4	21 900	-	9	32	50	8,37
5	15 400	1	10	50	35	6,89
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-
8	19 200	2	12	33	43	4,4
9	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	11 600	-	1	44	49	-
12	-	-	-	-	-	1,49
13	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	8 300	-	-	-	-	0,6

KURVE 4 - WC

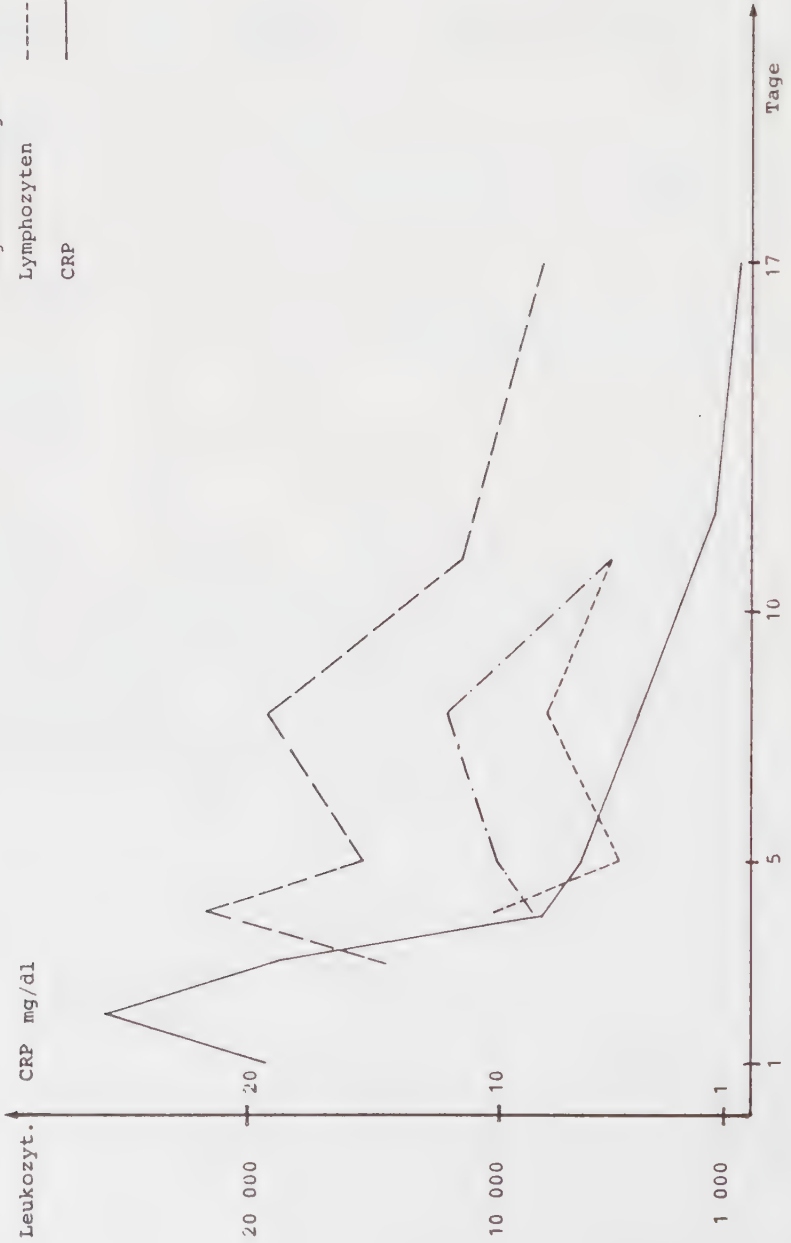
Zeichenerklärung

Leukozyten

Segmentkernige

Lymphozyten

CRP



Beispiel 2 (HG)

Das zweite Kind hatte eine Meningosepsis und Meningomeningitis. In der Blutkultur und im Liquor fanden wir *Neisseria meningitidis*. Die Leukozyten waren stark erhöht und die CRP-Werte stiegen um das 50-fache an. Im Liquor zählten wir 27 Zellen/mm. In 20 Tagen erhielten wir 15 Seren.

Das Kind wurde am ersten Tag mit Penicillin, Ampenicillin und Chloramphenicol behandelt. Die nächsten Tage nur noch mit Penicillin.

In Kurve 5 und Tabelle 11 läßt sich der verzögerte Anstieg der Leukozyten gegenüber den CRP-Werten gut verfolgen.

TABELLE 11

Keim: *Neisseria meningitidis* (HG)

Tage nach dem Erregernachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	CRP-Werte
1	20 000	-	-	-	-	23,6
2	19 200	-	-	-	-	17,9
3	23 400	-	-	-	-	31,3
4	27 600	-	-	-	-	-
5	20 800	9	31	32	19	14,7
6	26 900	-	9	50	40	-
7	39 500	-	-	-	-	8,11
8	46 400	4	24	37	15	7,36
9	55 400	2	23	41	15	11,6
10	62 500	5	29	43	18	11,2
11	47 500	-	10	78	12	7,6
12	-	-	-	-	-	-
13	53 400	1	13	47	26	4,58
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	27 500	-	4	80	14	11,1
17	24 800	-	3	68	25	3,85
18	21 300	-	4	73	18	-
19	14 600	-	10	57	31	0,6
20	-	-	-	-	-	2,68
30	10 500	-	3	57	32	1,64

Zeichenerklärung

- Leukozyten
- Segmentkernige
- Lymphozyten
- CRP



Beispiel 3 (BM)

Beim dritten Beispiel handelt es sich um einen 14 Jahre alten Jungen, der ebenfalls eine Meningosepsis auf dem Boden einer Polyserositis entwickelte. In der Blutkultur wuchsen *Neisseria meningitidis*. Am auffälligsten war die Linksverschiebung und die erhöhten Leukozyten, die auf eine schwere Infektion schließen ließ.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit 53/110 am vierten Tag noch deutlich erhöht. Wir untersuchten während 13 Tagen sieben Seren.

Als Antibiotikum wurde Penicillin G als Mittel der Wahl verwendet. Im Liquor zeigte sich kein Wachstum von Bakterien. Wir zählten dennoch 50 Zellen/mm³.

Tabelle 12 und Kurve 6 geben den Verlauf der Infektion mit *Neisseria meningitidis* nicht so ausgeprägt wider, wie das vorige Beispiel.

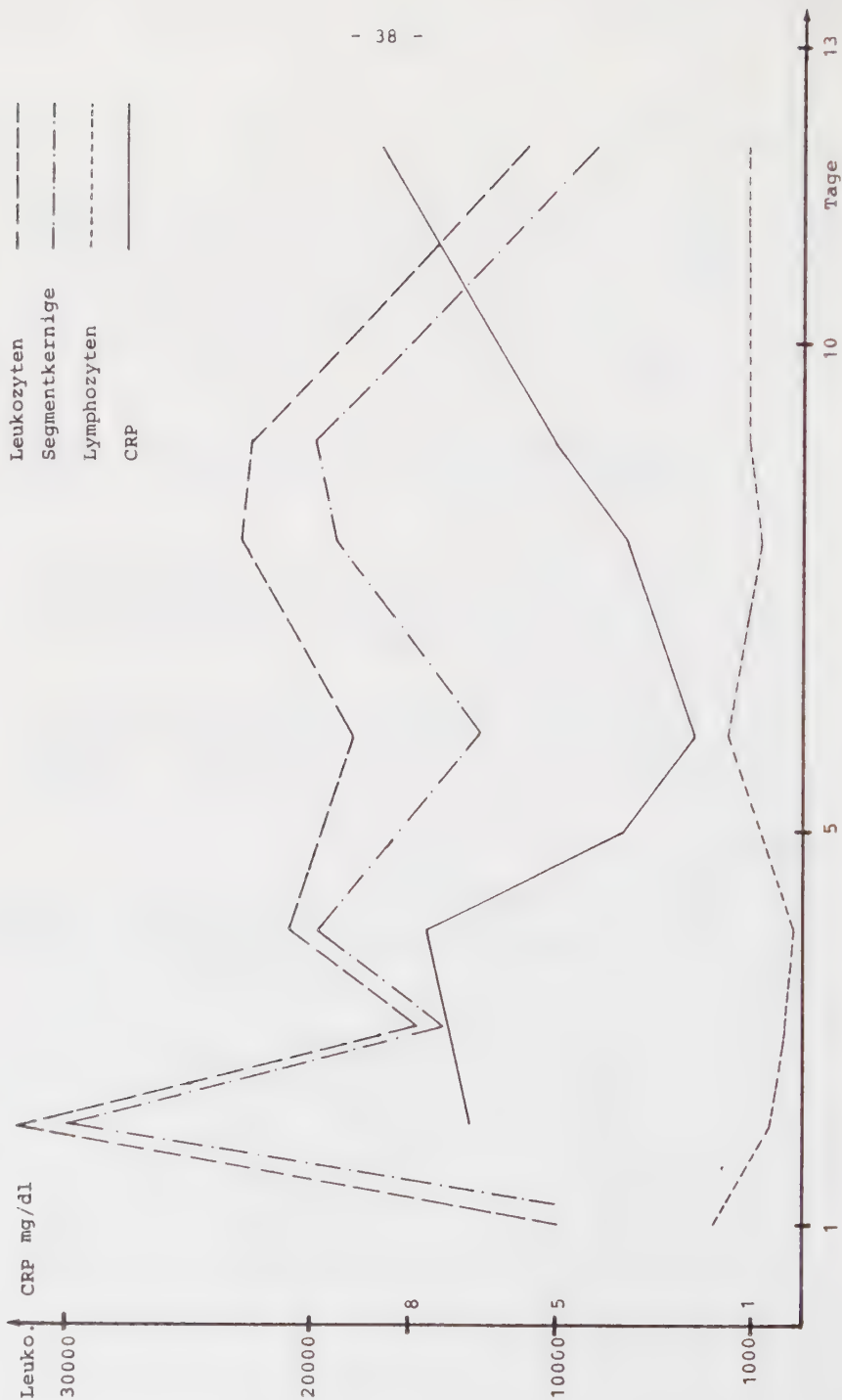
TABELLE 12

Keim: *Neisseria meningitidis* (BM)

Tage nach dem Erregernachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	CRP-Werte
1	9 700	-	26	26	38	-
2	32 900	10	41	40	4	6,78
3	15 900	11	40	43	5	-
4	20 800	8	39	49	2	7,78
5	-	-	-	-	-	3,65
6	18 300	-	19	49	17	2,16
7	-	-	-	-	-	-
8	22 300	-	11	70	8	3,55
9	22 500	-	8	80	10	5,08
10	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-
12	11 400	-	7	65	21	8,5
13	-	-	-	-	-	-
31	6 900	-	3	52	28	0,6

Zeichenerklärung

- Leukozyten
- Segmentkernige
- Lymphozyten
- CRP



3.3 CRP-Werte bei onkologischen Erkrankungen der Kinder mit positiver Blutkultur

Gruppe 3

Peltola untersuchte das CRP von Patienten mit einer Leukämie, die obendrein eine bakterielle Sepsis hatten. Die Leukämie beeinflusste die CRP-Spiegel nur mäßig. Der CRP-Wert war bei Patienten mit einer Leukämie ohne bakterielle Infektion niedriger als bei denen mit einer bakteriellen Infektion (33).

Diese Gruppe bestand aus sieben Patienten, wobei bei sechs Kindern gram-negative Keime wuchsen und bei einem Kind ein gram-positiver Keim (*Bacteroides ochraceus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella tenessee* - vergrünende Streptokokken).

Die Patienten litten alle an onkologischen Grunderkrankungen und waren deshalb anfälliger für eine Sepsis:

zwei hatten akute lymphatische Leukämie (ALL)

drei hatten akute myeloische Leukämie (AML)

einer hatte ein Fibrosarkom

einer hatte ein Neuroblastom 4.

Bei zwei Kindern stiegen die CRP-Höchstwerte bis auf 4 mg/dl. Bei den restlichen Kindern kletterte der CRP-Wert über 20 mg/dl bis zum höchsten Wert von 31,7 mg/dl.

Da auch die CRP-Werte nach einem längeren Zeitraum wieder 0,6 mg/dl erreichten, kann man davon ausgehen, daß Tumore oder Leukämien nicht unbedingt eine Erhöhung der CRP-Werte nach sich ziehen.

Die Patienten wurden zytostatisch behandelt, was die Leukozyten rapide senken ließ und wir darüber keine Aussage machen können.

Auffallend ist die Tatsache, daß die Infektion schwerer zu bekämpfen war, d.h., daß die CRP-Werte länger oben blieben, wenn sich die Leukozyten stark verringerten. Die Infektion ließ sich erst wirksam beherrschen, wenn die Leukozyten wieder zu steigen begannen.

In Tabelle 13 ist für die onkologischen Fälle der gemessene CRP-Wert und der Tag, an dem eine positive Blutkultur angelegt wurde, aufgelistet.

Hier sieht man auch, daß die CRP-Werte lange erhöht blieben, obwohl antibiotisch behandelt wurde. Bei Kindern, die nicht zytostatisch behandelt wurden, gingen nach ungefähr zehn Tagen die CRP-Werte auf den Normalwert von 0,6 mg/dl zurück. Bei Kindern, die Zytostatika erhielten, stellten sich die Normalwerte nach ungefähr 22 Tagen wieder ein. Es liegt die Vermutung nahe, daß Zytostatika den CRP-Wert beeinflussen und die Infektion begünstigen.

Man sollte also bei einer Zytostatikabehandlung darauf achten, daß davon die CRP-Werte beeinflußt werden.

TABELLE 13

Gruppe 3

Keim Krankheit	Tag, an dem eine Blutkultur positiv wurde* CRP-Werte									
1. GE Bacteroides Ochraceus ALL	1 10 19 2,77	2 11 20 0,6	3 12 21	4 13 22	5 14 23* 1,65	6 15	7 16 0,6	8 17 3,03	9*	18*
2. HK Escherichia coli ALL	1 10 10,5 19	2 11 16,5 20 2,02	3 12 9,93 21 1,79	4 13 17,2 22	5 14 12,9 23	6 15	7 16 24* 0,6	8 17 21,6	9*	18* 2,69
3. LR Pseudomonas species AML	1	2	3	4 14,5	5	6	7* 18,6			
4. HG Acinetobacter Fibrosarkom	1	2	3	4	5	6	7	8* 24,6		
5. ZS Enterobacter Clocae AML	1 10	2 24,5 11	3 31,7 12	4 13	5 14 9,34	6 15	7 16* 13,7	8 31,4	9*	
6. SS Salmonella Tennessee Neuroblastom 4	1 10 32 14,3	2 11 33	3 12 34	4 13 35 7,28	5 14 36 22,8	6 21 37* 15,7	7 22	8 23	9*	24*
7. SR Vergrünende Streptokokken AML	1 0,84 10 0,6	2 11 0,6	3 12* 0,6	4 3,03	5 2,13	6 1,18	7 1,03	8 0,64	9*	0,6

An zwei Beispielen wollen wir verdeutlichen, daß sich der Verlauf der Infektion verlängert, wenn die Leukozyten niedrig bleiben.

Beispiel 1 (HK)

Das erste Beispiel ist ein dreijähriges Mädchen, das an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt war. In der Blutkultur wuchsen *Escherichia coli*. In 24 Tagen werteten wir 10 Seren aus. Die CRP-Werte blieben viel länger über 10 mg/dl als bei nicht-onkologischen Kindern.

Antibiotisch wurde sie mit Azlocillin 3 x 1 g, Claforan 3 x 500 mg und Gernebcin 2 x 35 mg abgedeckt. Die zytostatische Therapie bestand aus Ultralan. Die Leukozyten schwankten zwischen 150 und 500.

In Tabelle 14 und Kurve 7 sieht man deutlich, wie schlecht die Infektion zu beherrschen ist, wenn die Leukozyten sehr niedrig sind.

TABELLE 14

Keim: Escherichia coli (HK)

Tage nach dem Erregernachweis	Leukozyten	CRP-Wert
1	-	-
2	-	-
3	400	-
4	-	-
5	150	-
6	600	-
7	-	-
8	500	21,6
9	-	-
10	150	10,5
11	450	16,5
12	400	9,93
13	400	17,2
14	1900	12,9
15	-	-
16	-	-
17	450	-
18	-	2,69
19	-	-
20	5000	2,02
21	-	1,79
22	-	-
23	-	-
24	10500	0,6

Zeichenerklärung

Leukozyten

CRP

KURVE 7 - HK



Beispiel 2 (ZS)

Das zweite Beispiel war ein 2,5-jähriges Mädchen mit einem Down-Syndrom und einer akuten myeloischen Leukämie (AML). Als Keim wurde *Enterobacter cloacae* in der Blutkultur gefunden.

Behandelt wurde die Infektion mit Claforan 3 x 300 mg, Azlocillin 3 x 600 mg und Gernebcin 2 x 25 mg. Die Leukozyten lagen bei 700 - 1500/ul.

In 16 Tagen sammelten wir 5 Seren. Die CRP-Werte blieben auch nach 16 Tagen erhöht. Das macht uns deutlich, daß den Leukozyten eine wichtige Aufgabe in der Bekämpfung einer Infektion zukommt.

Tabelle 15 und Kurve 8 zeigen, daß sich die CRP-Werte kaum senken lassen und somit die Infektion anhält, wenn die Leukozytenzahlen beträchtlich erniedrigt sind.

TABELLE 15

Keim: *Enterobacter cloacae* (ZS)

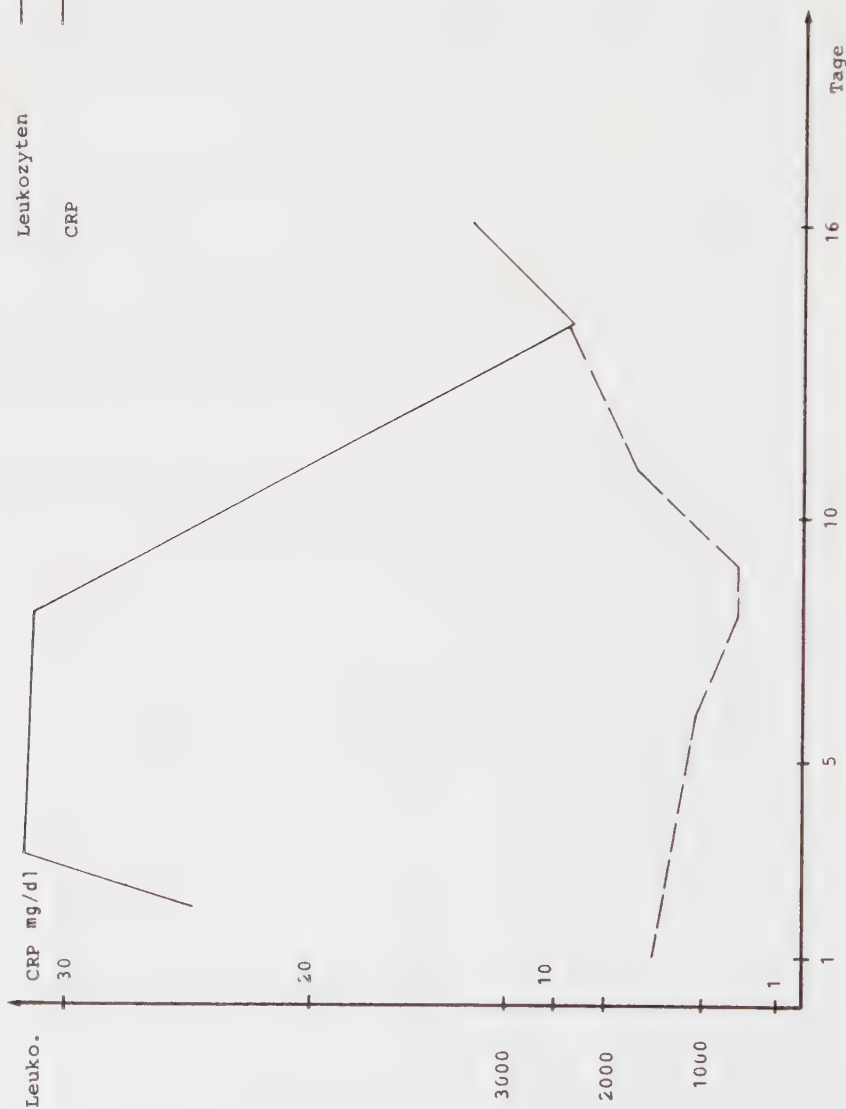
Tage nach dem Erregernachweis	Leukozyten	CRP-Wert
1	1500	-
2	-	24,5
3	-	31,7
4	-	-
5	-	-
6	1100	-
7	-	-
8	700	31,4
9	700	-
10	-	-
11	1700	-
12	-	-
13	-	-
14	2400	9,34
15	-	-
16	-	13,7

KURVE 8 - ZS

Zeichenerklärung

Leukozyten

CRP



3.4 CRP-Werte bei Meningitiden

Gruppe 4

Vier Fälle hatten einen positiven Erregernachweis im Liquor. In der Blutkultur ließen sich keine Bakterien züchten. Bei allen war der CRP-Wert im Serum erhöht. Offensichtlich kann das CRP vom Liquor zum Serum wechseln. Während bei drei Patienten das CRP über 10 mg/dl stieg, erreichte es bei einem einen Höchstwert von 6 mg/dl. Die Liquorzellen waren in allen Fällen erhöht.

Es wurden drei gram-negative Bakterien

Pseudomonas-Liquorzellen: 11707

Haemophilus influenzae-Liquorzellen: 3152

Escherichia coli-Liquorzellen: 340, 370, 100, 117

und ein gram-positiver Keim gefunden

Pneumokokken-Liquorzellen: 110, 1600, 33.

In Tabelle 16 lassen sich die CRP-Werte und die dazugehörigen Tage, an denen gemessen wurde, nachvollziehen.

Wir wollen an drei Beispielen demonstrieren, daß auch bei einer negativen Blutkultur, aber einem positiven Erregernachweis im Liquor, die CRP-Werte im Serum ansteigen.

TABELLE 16

Gruppe 4

Keim Krankheit	Tag , an dem eine Liquorkultur positiv wurde* CRP-Werte									
1. BR Pneumokokken Meningitis	1 10	2 12,1 11	3 6,39 12	4 8,05 13* 0,6	5	6	7 2,0	8	9*	
2. PD Escherichia coli Hydrocephalus	1 0,6 10 0,6	2 0,6 11*	3 11,5	4 9,11	5 2,47	6 2,61	7	8	9*	
3. DS Gegenstrom- Elektrophorese Haemophilus Influenzae Gastroenteritis	1 10 19	2 9,77 11 20*	3 16,35 12 1,03	4 8,56 13	5 13,9 14	6 10,08 15	7 11,0 16	8 6,05 17	9* 18*	
4. BN Pseudomonas Species Hydrocephalus	1 5,65	2 4,16	3* 4,32							

Beispiel 1 (PD)

Das erste Beispiel war ein Säugling mit einem Hydrocephalus. Die Leukozyten waren mäßig erhöht mit einer geringen Linksverschiebung. Zu Beginn der Infektion zählten wir $340/\text{mm}^3$ Liquorzellen, die nach 6 Tagen auf $100/\text{mm}^3$ zurückgingen. Die Blutkultur zeigte kein Wachstum von Bakterien. Im Liquor konnte Escherichia coli nachgewiesen werden.

Der Säugling wurde mit Claforan 3 x 300 mg, Azlocillin 3 x 450 mg und Gernebcin 2 x 11 mg antibiotisch behandelt.

Das CRP brauchte zwei Tage bis es quantitativ anstieg. An 11 Tagen untersuchten wir 7 Seren.

In Tabelle 17 und Kurve 9 sieht man den Verlauf der Infektion.

TABELLE 17

Keim: Escherichia coli (PD)

Tage nach dem Erreger-nachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segment-kernige	Lymphozyten	CRP-Wert	Liquor-zellen/ mm^3
1	-	-	-	-	-	-	340
2	6500	-	2	34	58	0,6	-
3	-	-	-	-	-	0,6	-
4	14600	-	7	53	37	11,5	370
5	10500	-	-	-	-	9,11	-
6	-	-	-	-	-	2,47	100
7	7900	-	2	34	48	2,61	-
8	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	117
11	-	-	-	-	-	0,6	-

KURVE 9 - PD

Zeichenerklärung

- Leukozyten
- Segmentkernige
- Lymphozyten
- CRP



Beispiel 2 (DS)

Als zweites Beispiel untersuchten wir das Serum eines zwei Jahre alten Mädchens, das an einer Gastroenteritis erkrankt war. An 20 Tagen verwendeten wir 8 Seren zur Messung.

Die Liquorzellen betrugen $3152/\text{mm}^3$. Die Leukozyten waren leicht erhöht. Da der Liquor und die Blutkultur kein Wachstum von Bakterien zeigte, konnte in der Gegenstromelektrophorese im Liquor *Haemophilus influenzae* nachgewiesen werden.

Die antibiotische Therapie zu Beginn der Meningitis lautete Cefotaxim 3 x 500 mg und Chloramphenicol 3 x 500 mg. Sie wurde am 8. Tag mit Claforan 3 x 500 mg fortgesetzt.

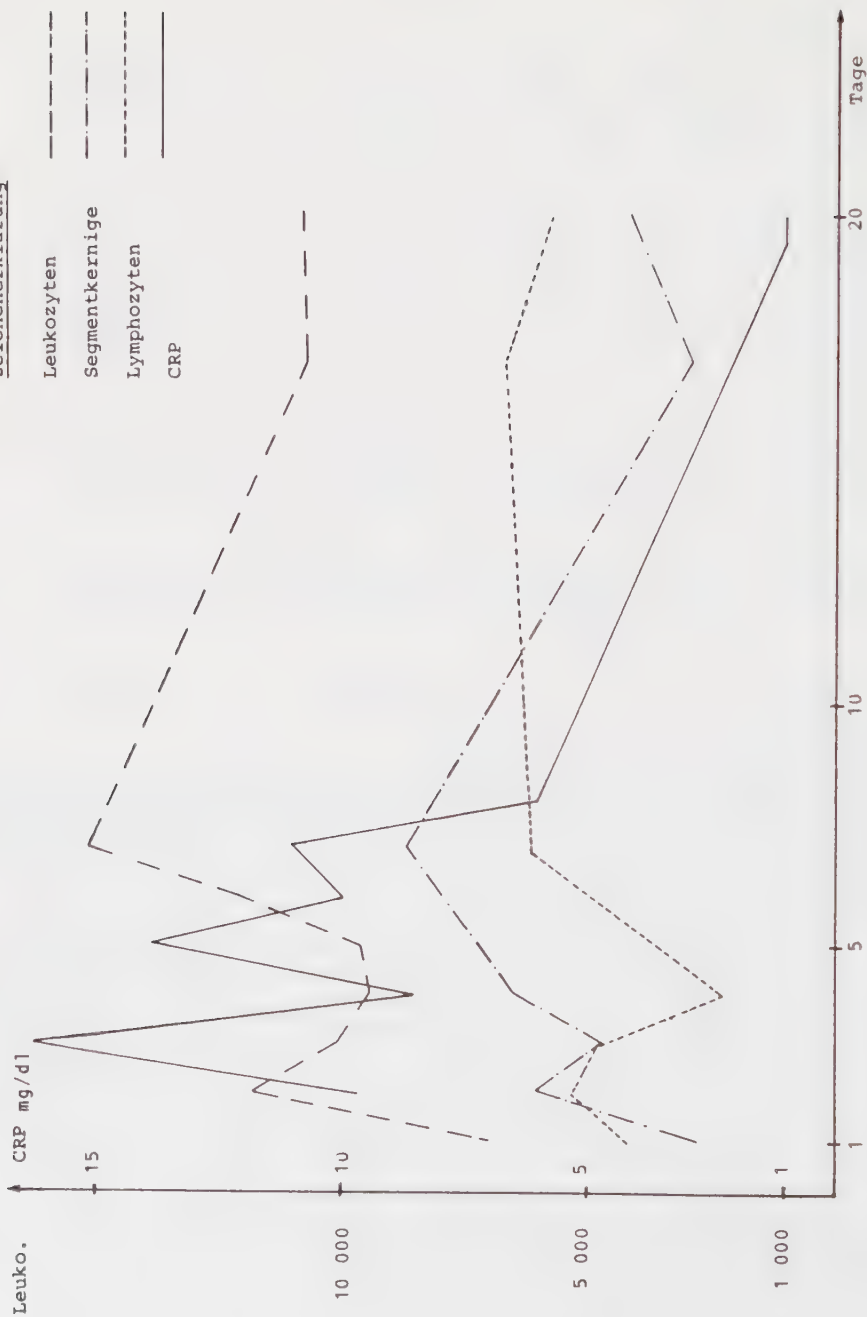
Wie man in Tabelle 18 und Kurve 10 sehen kann, steigen die CRP-Werte im Serum auch bei einer Meningitis beträchtlich an.

TABELLE 18

Keim: *Haemophilus influenzae* (DS)

Tage nach dem Erregernachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	CRP-Wert	Liquorzellen/ mm^3
1	7000	1	6	32	60	-	3152
2	11800	-	9	39	46	9,77	-
3	10000	-	11	35	49	16,35	-
4	9500	-	22	41	25	8,56	-
5	9600	-	-	-	-	13,9	-
6	12400	-	-	-	-	10,08	-
7	15300	-	6	51	41	11,0	-
8	-	-	-	-	-	6,05	-
9-16	-	-	-	-	-	-	-
17	10800	1	-	33	63	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-
20	10900	-	-	36	54	1,03	-

KURVE 10 - DS



Beispiel 3 (BR)

Ein zweijähriges Mädchen bildete das dritte Beispiel. Die Diagnose lautete Pneumokokkenmeningitis. Im Liquor konnten wir Pneumokokken nachweisen. Die Liquorzellen stiegen bis auf $1606/\text{mm}^3$ und betrugen nach 13 Tagen $33/\text{mm}^3$. Die Leukozyten erhöhten sich leicht. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war am 1. Tag mit 48/86 beschleunigt und am 13. Tag mit 35/70 noch erhöht. Als Therapie wurde Penicillin G und Claforan 4 x 600 mg angewandt.

In 13 Tagen wurden 5 Seren gemessen.

In Tabelle 19 und Kurve 11 kann man den Anstieg der CRP-Werte im Serum bei einer Pneumokokkenmeningitis beobachten.

TABELLE 19

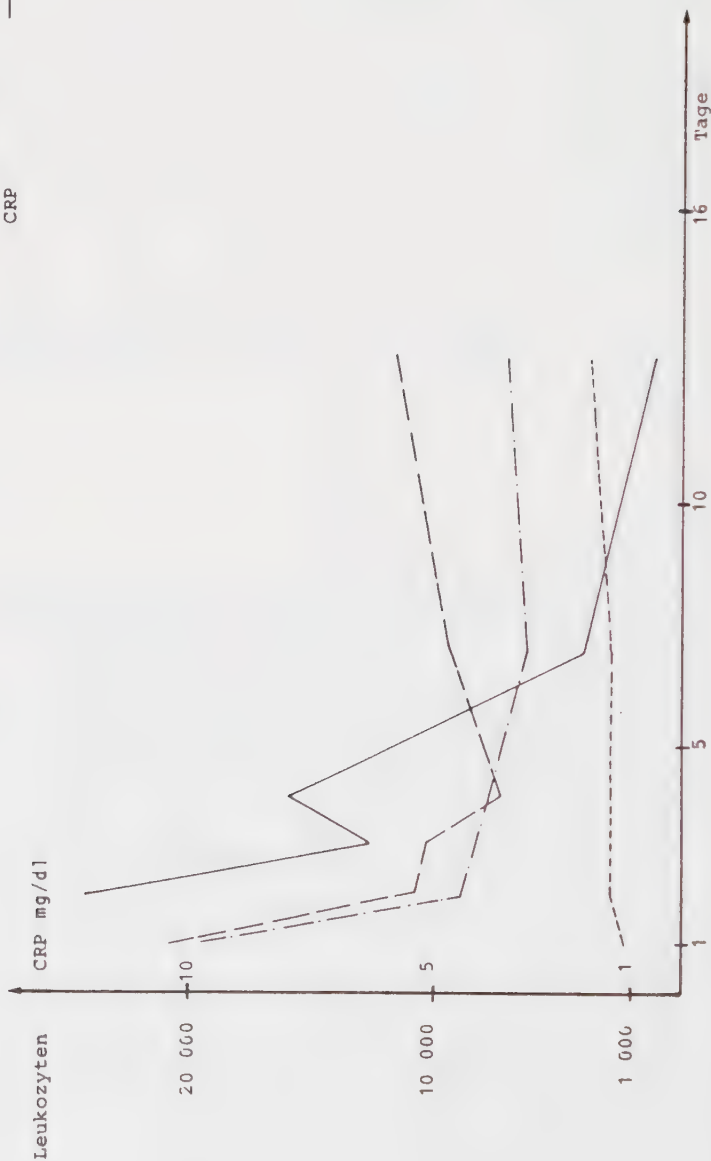
Keim: Pneumokokken (BR)

Tage nach dem Erreger-nachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segment-kernige	Lymphozyten	CRP-Wert	Liquor-zellen/ mm^3
1	21 100	1	21	72	6	-	110
2	10 900	-	12	71	14	12,1	1606
3	10 600	-	-	-	-	6,39	-
4	7 300	-	-	-	-	8,05	-
5	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-
7	9 600	-	3	63	31	2,0	-
8	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-
13	11 900	-	-	60	33	0,6	-
14	-	-	-	-	-	-	33

KURVE 11 - BR

Zeichenerklärung

Leukozyten	-----
Segmentkernige	- - - - -
Lymphozyten	-----
CRP	_____



3.5 CRP-Werte bei Candida im Liquor und in der Blutkultur

Gruppe 5

Bei einem Kind konnten in der Blutkultur und im Liquor Sproßpilze der Candidagruppe nachgewiesen werden.

Beispiel AM

Am ersten Tag wurden $35/\text{mm}^3$ Liquorzellen, am vierten Tag $25/\text{mm}^3$ gezählt. Die Leukozyten waren in den ersten zehn Tagen erhöht und normalisierten sich dann. Man kann auch eine deutliche Linksverschiebung erkennen. Das Kind war an einer Osteomyelitis erkrankt. Die Patientin war eine Frühgeburt und zeigte nach 16 Tagen meningitische Zeichen. Am siebten Tag wurden an der Katheterspitze koagulase-negative Staphylokokken gefunden. Während 56 Tagen konnten wir 15 Seren auswerten. Da die Infektion nicht so schnell in den Griff zu bekommen war, wurde eine Vielzahl an Antibiotika verwendet: Ampicillin, Tobramycin, Cefotaxim, Azlocillin, Paraxin, Chloramphenicol, Erythromycin, Penicillin. Auch Antimykotika wurden gebraucht: Candio-Herman, Ancotil, Amphomoronal, Amphotericin B.

Auch wenn nach dreimaligem Anstieg des CRP's kein anderer Keim mehr in der Blutkultur oder im Serum nachgewiesen werden konnte, muß angenommen werden, daß noch Infektionen stattgefunden haben. Die CRP-Werte blieben lange oben, was bedeuten könnte, daß die Antibiotika nicht wirkten.

Tabelle 20 zeigt, daß die CRP-Werte trotz Antibiotikatherapie lange oben blieben. Kurve 12 stellt die Leukozyten, segmentkernige Granulozyten, Lymphozyten und das CRP graphisch dar.

TABELLE 20

Keim: Candida (AM)

Tage nach dem Erregernachweis	Leukozyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphozyten	Liquorzellen/mm ³	CRP-Werte
1	18 400	1	10	37	44	35	-
2	21 400	3	11	35	38	-	-
3	29 300	3	13	33	40	-	-
4	27 300	15	21	29	25	25	7,76
5	27 000	1	11	28	48	-	-
6	23 900	1	4	47	25	-	-
7	20 400	-	3	48	13	-	-
8	14 100	-	10	48	13	-	7,18
9	-	-	-	-	-	-	-
10	9 300	-	1	61	20	-	-
11	14 400	1	10	60	22	-	6,46
12	11 000	-	4	68	16	-	-
13	11 700	1	3	63	21	-	-
14	9 400	-	4	40	27	-	6,75
15	8 900	-	5	36	43	-	7,4
16	8 400	-	4	43	29	-	-
17	7 100	-	-	-	-	-	-
18	7 500	-	8	35	38	-	-
19	7 900	-	-	-	-	-	-
20	6 100	-	1	36	34	-	-
21	9 600	-	4	33	20	-	4,46
22	8 700	-	4	33	20	-	5,24
23	8 600	-	5	36	43	-	9,11
24	10 200	-	1	42	38	-	8,3
25	-	-	-	-	-	-	-
26	10 400	-	9	43	35	-	10,7
27	-	-	-	-	-	-	-
28	10 600	-	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-
30	11 100	1	7	31	36	-	7,82
31	9 300	-	-	-	-	-	-
32	8 000	-	1	53	46	-	-
33	11 400	-	1	38	47	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-
36	8 000	-	6	37	45	-	-
37	-	-	-	-	-	-	0,62
38	7 460	1	-	51	42	-	-
39	-	-	-	-	-	-	-
40	6 100	-	1	33	54	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-
42	7 800	-	1	46	41	-	-
43	-	-	-	-	-	-	0,89
44	-	-	-	-	-	-	-
45	9 300	-	-	29	67	-	-
46	-	-	-	-	-	-	0,6
47	-	-	-	-	-	-	-
48	12 900	-	2	42	48	-	-
49-52	-	-	-	-	-	-	-
53	8 700	-	-	43	53	-	-
54-55	-	-	-	-	-	-	-
56	-	-	-	-	-	-	0,6

Zeichenerklärung

- Leukozyten
- Segmentkernige
- Lymphozyten
- CRP

KURVE 12 - AM



3.6 CRP-Werte bei gram-positiven und bei gram-negativen Bakterien

Bei unseren Untersuchungen konnten wir folgende Tatsache bestätigen: Die durchschnittlichen CRP-Werte stiegen bei gram-negativen Bakterien dreimal häufiger über 11 mg/dl als bei gram-positiven Bakterien. Gram-negative Keime rufen einen größeren quantitativen CRP-Anstieg als gram-positive hervor.

Wir untersuchten die CRP-Werte nur in den ersten acht Tagen. Dabei haben wir nicht zwischen dem Zeitpunkt der CRP-Bestimmung, der den Wert beeinflusst, und dem dazugehörigen CRP-Meßwert unterschieden. Wir berücksichtigten nur den Erreger und den CRP-Wert.

63,2 % der gram-positiven Bakterien liegen im Bereich von 0,6 - 5 mg/dl, währenddessen sich nur 20 % der gram-negativen Bakterien in diesem Bereich befinden. 20 % lassen den CRP-Wert bis auf 11 mg/dl steigen. Nur 16,6 % klettern bei gram-positiven Keimen über 11 mg/dl.

Umgekehrt verhält es sich bei gram-negativen Erregern. 50 % befanden sich im CRP-Bereich von 5 - 20 mg/dl. 30 % hatten CRP-Werte über 20 mg/dl, die bei einigen Kindern bis 30 mg/dl gingen.

In Tabelle 21 verwendeten wir alle gram-positiven Bakterien aus Gruppe 1 = 28 Bestimmungen, Gruppe 3 = 1 Bestimmung und Gruppe 4 = 1 Bestimmung (30). Bei den gram-negativen

Bakterien nahmen wir CRP-Werte aus Gruppe 2 = 11 Bestimmungen, Gruppe 3 = 6 Bestimmungen und Gruppe 4 = 3 Bestimmungen (20). Wir stellten fest, daß viele CRP-Werte bei gram-negativen Bakterien (30 %) über 20 mg/dl lagen und wenige bei gram-positiven (3,3 %).

In Kurve 13 werden die CRP-Werte der Bakterien graphisch dargestellt. Wir trugen den prozentualen Anteil der Seren gegen definierte CRP-Bereiche auf. Es wurde nur der quantitative CRP-Wert berücksichtigt. Man erkennt, daß der prozentuale Anteil der Seren bei gram-positiven Bakterien bis zu dem wert von 11 mg/dl höher liegt und dann abfällt, gegenüber gram-negativen Bakterien, bei denen der prozentuale Anteil noch ansteigt.

Gram-positiv: 0,6 - 11 mg/dl: 83,4 %

11 - über 20 mg/dl: 16,6 %

Gram-negativ: 0,6 - 11 mg/dl: 45 %

11 - über 20 mg/dl: 55 %

Grenzwert nach oben: 36 mg/dl -

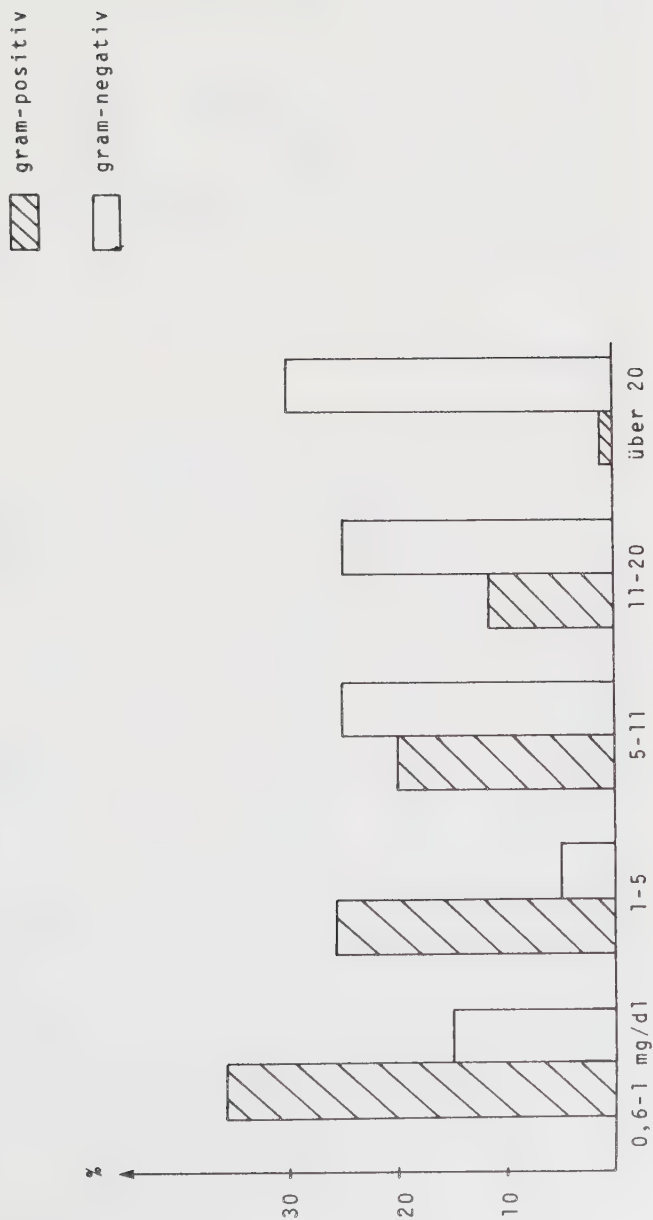
Grenzwert nach unten: 0,6 mg/dl

Zusammenfassend kann man sagen, daß gram-negative Erreger die CRP-Werte höher ansteigen lassen als gram-positive.

TABELLE 21

<u>gram-positiv</u>				
0,6 - 1 mg/dl	1 - 5 mg/dl	5 - 11 mg/dl	11 - 20 mg/dl	über 20 mg/d
11 von 30	8 von 30	6 von 30	4 von 30	1 von 30
36,6%	26,7%	20%	13,4%	3,3%
<u>gram-negativ</u>				
0,6 - 1 mg/dl	1 - 5 mg/dl	5 - 11 mg/dl	11 - 20 mg/dl	über 20 mg/d
3 von 20	1 von 20	5 von 20	5 von 20	6 von 20
15 %	5%	25%	25%	30%

KURVE 13



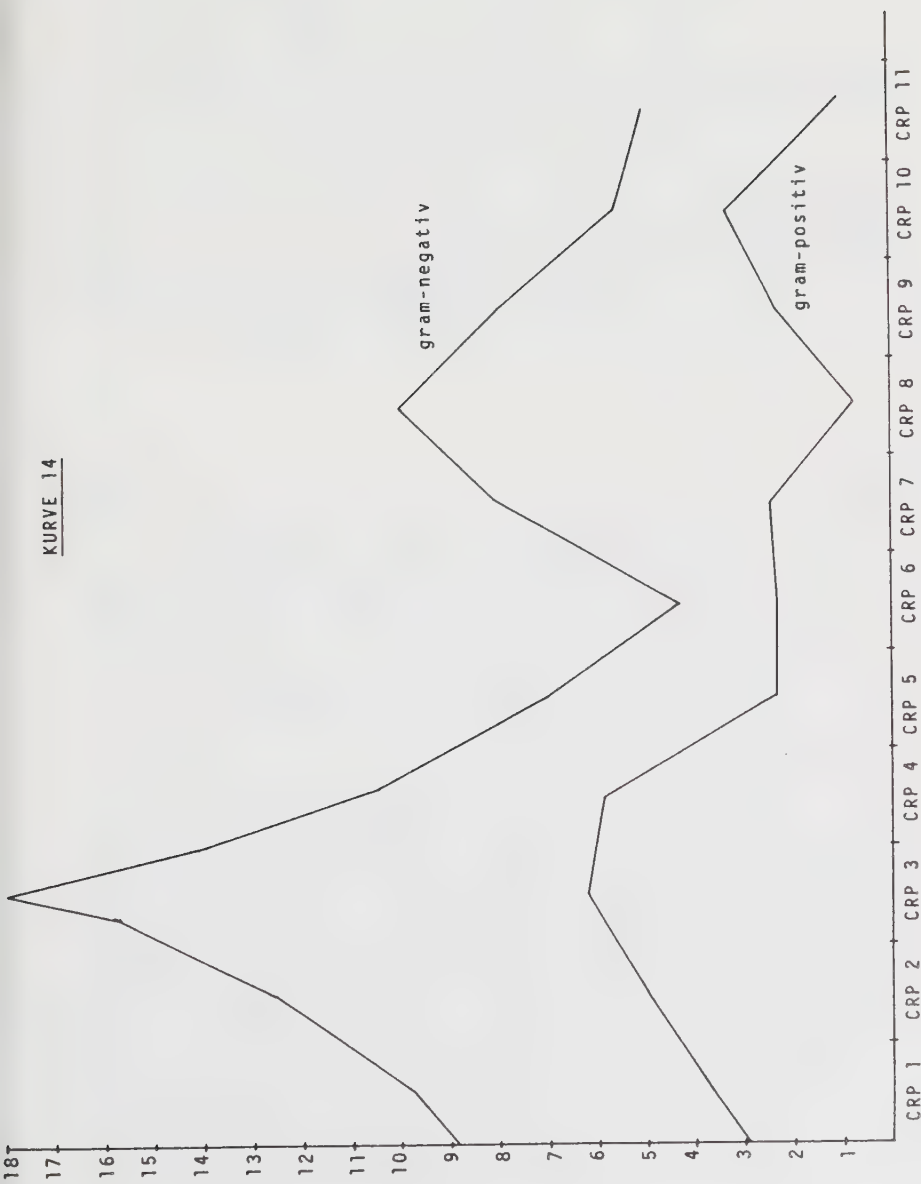
Weiterhin konnten wir feststellen, daß die CRP-Mittelwerte der Kinder, die an acht Tagen gesammelt wurden, bei den gram-negativen deutlich höher ausfielen. Während acht Tagen verglichen wir die Tagesmittelwerte bei gram-positiven und gram-negativen Bakterien.

Tabelle 22 zeigt uns die CRP-Mittelwerte. In Kurve 14 sind sie graphisch dargestellt. CRP 1 bedeutet, daß am Tag 1 eine Blutkultur angelegt wurde, die positiv war und an diesem Tag ein quantitativer CRP-Wert gemessen wurde. N bedeutet die Anzahl der Fälle.

TABELLE 22

CRP-Mittelwerte				
	gram-positiv	N	gram-negativ	N
CRP 1	3.75	8	9.76	6
CRP 2	5.04	6	12.6	10
CRP 3	6.18	11	18.4	8
CRP 4	5.96	12	10.3	8
CRP 5	2.39	15	6.97	10
CRP 6	2.40	10	4.46	4
CRP 7	2.51	10	8.05	6
CRP 8	0.74	12	10.3	10
CRP 9	2.3	7	8.3	2
CRP 10	3.3	6	5.75	4
CRP 11	1.0	8	5.18	5

KURVE 14



Weiter betrachteten wir die CRP-Werte auf den Gesichtspunkt hin, ob anhand einer CRP-Messung die Aussage getroffen werden kann, daß eine Infektion von gram-positiven oder gram-negativen Keimen hervorgerufen wurde. Unsere Untersuchungen wurden an den ersten drei Tagen vorgenommen, weil wir darüber die beste Aussage machen konnten.

Wir definierten Tag 1 (= CRP 1) als den Tag, an dem eine Blutkultur angelegt wurde, die positiv war.

Dabei konnten wir 14 Seren am ersten Tag (CRP 1), 16 Seren am zweiten Tag (CRP 2) und 19 Seren am dritten Tag (CRP 3) sammeln. In Tabelle 23 sind die CRP-Werte aufgelistet.

TABELLE 23

gram	CRP 1	gram	CRP 2	gram	CRP 3
-	0.6	+	0.6	+	0.6
+	0.6	-	0.6	+	0.6
+	0.84	+	0.6	+	1.0
+	0.98	+	0.7	+	2.5
+	2.83	-	4.16	+	4.27
-	2.93	-	6.78	-	4.32
+	3.15	+	7.06	+	5.95
+	3.47	-	7.58	+	6.35
+	3.6	+	9.18	+	8.02
-	5.65	-	9.79	+	10.8
-	6.41	-	10.8	+	11.4
+	14.6	+	12.1	-	11.5
-	19.4	-	17.9	-	11.9
-	23.6	-	18.3	-	16.35
		-	24.6	+	16.50
		-	25.8	-	18.6
				-	21.9
				-	31.5
				-	31.7

In den ersten acht Tagen sammelten wir 50 Fälle, wovon 30 eine Infektion mit gram-positiven Bakterien hatten.

$$\text{Gesamtstichprobe: } P(+) = \frac{30}{50} = 0.6; P(-) = 0.4$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß eine Infektion mit gram-positiven Erregern stattfindet, beträgt 60 %.

Wir untersuchten nun die CRP-Werte an den ersten drei Tagen auf die Frage, ob man aufgrund des CRP-Werts entscheiden kann, ob eine Infektion mit gram-positiven oder gram-negativen Bakterien stattgefunden hat.

TAG 1

Dazu betrachteten wir alle am ersten Tag gemessenen CRP-Werte. Am zweckmäßigsten erschien uns eine Trennlinie bei 3.6 mg/dl zu ziehen (Tab.23), da die meisten gram-positiven Keime sich oberhalb der Trennlinie (7 von 9) und die wenigsten unterhalb (1 von 5) befanden.

$$\begin{aligned} 1.) \quad P(+/\text{CRP} \leq 3.6 \text{ mg/dl}) &= \frac{7}{9} = 0,78 \\ P(-/\text{CRP} \leq 3.6 \text{ mg/dl}) &= 0.22 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein gram-positiver Keim vorliegt, wenn der CRP-Wert ≤ 3.6 mg/dl, beträgt 78 %. Wenn man unterstellt, daß der in der Gesamtstichprobe bestehende Prozentsatz von 60 % gram-positiver Keime eigentlich auch der Teilstichprobe ($\text{CRP} \leq 3.6$ mg/dl) zugrundeliegt, dann kann man den in der Teilstichprobe tatsächlich gefundenen Wert von 78 % mit der Wahrscheinlichkeit von 11 % rein durch Zufall erwarten. Der Unterschied zwischen dieser Teilstichprobe und der Gesamtstichprobe ist auf dem 11 %-Niveau signifikant.

$$\begin{aligned} 2.) \quad P(+/\text{CRP } 1 > 3.6 \text{ mg/dl}) &= \frac{1}{5} = 0.2 \\ P(-/\text{CRP } 1 > 3.6 \text{ mg/dl}) &= 0.8 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein gram-negativer Keim vorliegt, wenn der CRP-Wert $> 3.6 \text{ mg/dl}$, beträgt 80 %. Wenn man unterstellt, daß der in der Gesamtstichprobe bestehende Prozentsatz von 60 % gram-positiver Keime eigentlich auch der Teilstichprobe zugrundeliegt, dann kann man den in der Teilstichprobe tatsächlich gefundenen Wert von 80 % mit der Wahrscheinlichkeit von 1 % rein zufällig erwarten. Der Unterschied zwischen dieser Teilstichprobe und der Gesamtstichprobe ist auf dem 1 %-Niveau signifikant.

TAG 2

Wir listeten die CRP-Werte der Größe nach auf und zogen eine Trennlinie bei 9.18 mg/dl . Da die meisten CRP-Werte bei gram-positiven Keimen oberhalb der Trennlinie (5 von 9) und die wenigsten unterhalb der Trennlinie (1 von 7) zu finden waren, stellte die Trennlinie 9.18 mg/dl ein gutes Entscheidungsmerkmal von gram-positiven und gram-negativen Bakterien dar.

$$\begin{aligned} 3.) \quad P(+/\text{CRP } 2 \leq 9.18 \text{ mg/dl}) &= \frac{5}{9} = 0.56 \\ P(-/\text{CRP } 2 \leq 9.18 \text{ mg/dl}) &= 0.44 \end{aligned}$$

Diese Aussage ist nicht zu verwerten.

$$\begin{aligned} 4.) \quad P(+/\text{CRP } 2 > 9.18 \text{ mg/dl}) &= \frac{1}{7} = 0.14 \\ P(-/\text{CRP } 2 > 9.18 \text{ mg/dl}) &= 0.86 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein gram-negativer Keim vorliegt, wenn der CRP-Wert 9.18 mg/dl, beträgt 86 %. Wenn man unterstellt, daß der in der Gesamtstichprobe bestehende Prozentsatz von 60% gram-positiver Keime eigentlich auch der Teilstichprobe (CRP 2 > 9.18 mg/dl) zugrundeliegt, dann kann man den in der Teilstichprobe tatsächlich gefundenen Wert von 86 % mit der Wahrscheinlichkeit von 1 % rein durch Zufall erwarten. Der Unterschied zwischen dieser Teilstichprobe und der Gesamtstichprobe ist auf dem 1 %-Niveau signifikant.

TAG 3

Auch hier betrachteten wir alle am dritten Tag gemessenen CRP-Werte. Wir zogen eine Trennlinie bei dem CRP-Wert 11.4 mg/dl (Tab.23), da die meisten CRP-Werte von gram-positiven Bakterien sich oberhalb (10 von 11) und die wenigsten sich unterhalb der Trennlinie (1 von 8) befanden.

$$\begin{aligned} 5.) \quad P(+/\text{CRP } 3 \leq 11.4 \text{ mg/dl}) &= \frac{10}{11} = 0.91 \\ P(-/\text{CRP } 3 \leq 11.4 \text{ mg/dl}) &= 0.09 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein gram-positiver Keim eine Infektion verursacht, wenn der CRP-Wert am dritten Tag ≤ 11.4 mg/dl, beträgt 91 %. Wenn man unterstellt, daß der in der Gesamtstichprobe bestehende Prozentsatz von 60% gram-positiver Keime eigentlich auch der Teilstichprobe (CRP 3 ≤ 11.4 mg/dl) zugrundeliegt, dann ist die

Wahrscheinlichkeit dafür, daß der gefundene Prozentsatz von 91 % in der Teilstichprobe nur zufällig davon abweicht, 1%.

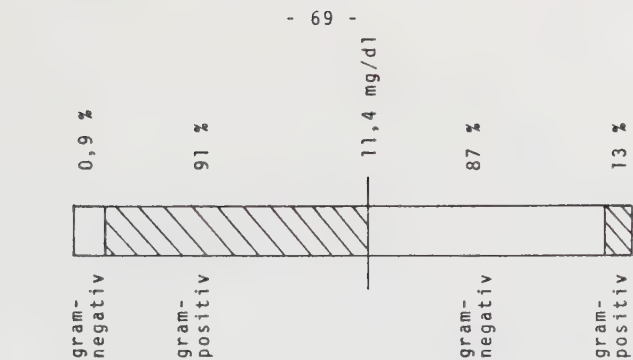
Der Unterschied zwischen dieser Teilstichprobe und der Gesamtstichprobe ist auf dem 1 %-Niveau signifikant.

$$\begin{aligned} 6.) \quad P(+/\text{CRP } 3 > 11.4 \text{ mg/dl}) &= \frac{1}{8} = 0.13 \\ P(-/\text{CRP } 3 > 11.4 \text{ mg/dl}) &= 0.87 \end{aligned}$$

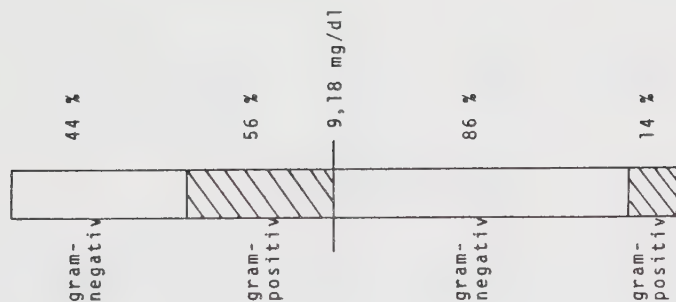
Die Wahrscheinlichkeit, daß ein gram-negativer Keim eine Infektion verursacht, wenn am dritten Tag der CRP Wert > 11.4 mg/dl, beträgt 87 %.

Wenn man unterstellt, daß der in der Gesamtstichprobe bestehende Prozentsatz von 60 % gram-positiver Keime eigentlich auch der Teilstichprobe (CRP $3 > 11.4$) zugrundeliegt, dann ist die Wahrscheinlichkeit dafür, daß der gefundene Prozentsatz von 87 % in der Teilstichprobe nur zufällig davon abweicht, 1 %. Der Unterschied zwischen dieser Teilstichprobe und der Gesamtstichprobe ist auf dem 1 %-Niveau signifikant (Kurve 15).

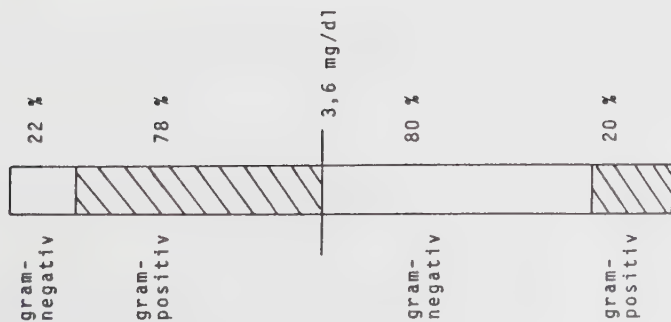
CRP 3



CRP 2



CRP 1



3.7 CRP-Wert in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung

Ein wesentlicher Gesichtspunkt der quantitativen CRP-Bestimmung ist der Zeitpunkt der Messung. Da die CRP-Werte bei einer wirksamen Antibiotikatherapie innerhalb weniger Tage wieder absinken, bedeutet der Zeitpunkt der Messung ein wichtiges Kriterium. Eine zuverlässige Aussage über den quantitativen CRP-Wert läßt sich nur machen, wenn noch in den ersten Tagen des Infektionsbeginns gemessen wird. Je später eine Messung durchgeführt wird, desto weniger aussagekräftig ist sie.

Zunächst untersuchten wir die gram-positiven Bakterien (Gruppe 1 + 3 + 4 = 155 Bestimmungen) in Bezug auf den quantitativen CRP-Wert und den Zeitpunkt der Messung. Den ersten Tag definieren wir als den Tag, an dem erstmals eine Blutkultur angelegt wurde, die einen positiven Befund zeigte. 67.7 % der 155 Bestimmungen sammelten wir in den ersten elf Tagen nach Beginn der Infektion. Wir ermittelten die CRP-Mittelwerte an jedem Tag.

In Tabelle 24 sieht man, daß am Beginn der Infektion die CRP-Werte zu steigen beginnen. Sie erreichen ihr Maximum am 3. und 4. Tag und beginnen dann wieder zu fallen. Das bedeutet, daß die CRP-Werte in den ersten drei oder vier Tagen am aussagekräftigsten sind. Die Messung soll daher am Beginn der Infektion durchgeführt werden, wenn die CRP-Werte am höchsten sind.

Man sieht auch, daß bereits nach sieben oder acht Tagen sich der CRP-Wert zu normalisieren beginnt und daher kaum mehr verwertbar ist.

Von Gruppe 1 untersuchten wir den raschen Rückgang des CRP. Aus diesem Grund betrachteten wir die Seren, die am 5. - 8. Tag gemessen wurden. Das waren 30 % (42 von 139 Bestimmungen) aller gesammelten Seren von Gruppe 1. Über 3/4 (78.5%) dieser Seren hatten bereits am 5. - 8. Tag Werte zwischen 0.6 - 2 mg/dl. Dies bestätigt uns, daß ab 5., 6. Tag oder später die CRP-Werte nicht mehr viel Aussagekraft besitzen (Tabelle 25).

TABELLE 24

gram-positive Bakterien

(Gruppe 1 = 139 Seren, Gruppe 3 = 11 Seren, Gruppe 4 = 5 Seren: 155)

1. - 11. Tag: 105 von 155 Seren = 67.7 %

Tag, ab dem eine Blutkultur positiv wurde	Anzahl der Seren	CRP-Mittelwerte
1	8	3.8
2	6	5.0
3	11	6.2
4	12	5.9
5	15	2.4
6	10	2.4
7	10	2.5
8	12	0.7
9	7	2.3
10	6	3.3
11	8	1.0
	105	

TABELLE 25

gram-positive Bakterien (Gruppe 1 = 139 Bestimmungen)

5.-8. Tag: 42 von 139 = 30 %;

Tag 1 = Tag, an dem eine Blutkultur angelegt wurde, die positiv war

	Tag	Anzahl	Summe
<u>0.6 - 1 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	6 5 3 9	23 = 54.7 %
<u>1 - 2 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	4 3 1 2	10 = 23.8 %
<u>2 - 4 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	1 - 3 -	4 = 9.5 %
<u>4 - 8 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	1 - - -	1 = 2.4 %
<u>8 - 12 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	2 1 1 1	4 = 9.6 %
<u>12 - 15 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	- - - -	-
<u>über 15 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	- - - -	-

Die gleichen Untersuchungen machten wir mit gram-negativen Bakterien aus Gruppe 2, 3 und 4 = 101 Seren. Dort sammelten wir 73 Seren = 72.2 % in den ersten 11 Tagen. Tag 1 ist der Tag, an dem die Blutkultur angelegt wurde, die positiv war. In Tabelle 26 erkennen wir zuerst im Vergleich zu Tabelle 24, daß die CRP-Werte bei gram-negativen Keimen höher ansteigen. Hier wird das Maximum auch am dritten Tag erreicht. Der nochmalige Anstieg erklärt sich aus der Tatsache, daß wir Seren aus Gruppe 3 = onkologische Kinder verwendeten. Diese CRP-Werte bleiben aufgrund abgeschwächter Abwehrlage (kleine Leukozytenzahlen) durch Zytostatiktherapie länger oben als bei anderen Kindern. Oft hatten wir dort Messungen aus Gruppe 3 am 7., 8. und 9. Tag, was sich dadurch bemerkbar machte, daß sich diese hohen CRP-Werte aus obigen Gründen am 7., 8. und 9. Tag zeigten.

Auch untersuchten wir weiter die schnelle Normalisierung der CRP-Werte bei einer Infektion in Gruppe 2. 32 % der Seren aus Gruppe 2 sammelten wir in den Tagen 5 - 8. Die meisten CRP-Werte (55.5 %) wurden im CRP-Bereich zwischen 0.6 - 4 mg/dl gefunden. Es wurden keine Prozentzahlen mehr im Bereich über 15 mg/dl gemessen. Selbst bei gram-negativen Keimen verschwindet das CRP ziemlich rasch (Tabelle 27).

TABELLE 26

gram-negative Bakterien

(Gruppe 2 = 55 Seren, Gruppe 3 = 28 Seren, Gruppe 4 = 18 Seren: 10

1.-11. Tag: 73 von 101 Seren = 72.2 %

Tag, ab dem eine Blutkultur positiv wurde	Anzahl der Seren	CRP-Mittelwerte
1	6	9.7
2	10	12.6
3	8	18.4
4	8	10.3
5	10	6.9
6	4	4.5
7	6	8.05
8	10	10.3
9	2	8.3
10	4	5.7
11	5	5.18
	73	

Wenn wir unterstellen, daß der CRP-Wert durch die Tatsachen, daß zuwenig Bakterien und schlecht kultivierbare Keime im Blut vorhanden sind, und die Antibiotikatherapie zu wirken beginnt, beeinflußt werden soll, kann man sagen, daß diese Tatsachen kaum eine Rolle bei der CRP-Bestimmung spielen.

TABELLE 27

gram-negative Bakterien (Gruppe 2 = 55 Bestimmungen)

5.-8. Tag: 18 von 55 = 33 %

Tag 1 = Tag, an dem eine Blutkultur angelegt wurde, die positiv war

	Tag	Anzahl	Summe
<u>0.6 - 1 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	1 - 2 1	4 = 22.2 %
<u>1 - 2 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	2 - - 1	3 = 16.6 %
<u>2 - 4 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	1 1 - 1	3 = 16.7 %
<u>4 - 8 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	1 - - 2	3 = 16.7 %
<u>8 - 12 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	1 - 2 -	3 = 16.7 %
<u>12 - 15 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	2 - - -	2 = 11.1 %
<u>über 15 mg/dl</u>	5. 6. 7. 8.	- - - -	

3.8 CRP-Werte und ihr Verhalten unter Antibiotikatherapie

Ein bedeutender Aspekt für eine quantitative CRP-Messung ist der Verlauf der Infektion unter einer Antibiotikatherapie. Um entscheiden zu können, ob die gegebenen Antibiotika bei einer Infektion wirken, benötigt man einen zuverlässigen Parameter, der den aktuellen Stand der Infektion wiedergibt. Das quantitative CRP stellt somit eine entscheidende Hilfe für die Beurteilung des Verlaufs einer Infektion und für die Wirksamkeit eines Antibiotikums dar. Der CRP-Wert steigt bei einer Infektion schnell und sinkt rasch bei einem erfolgreichen Bekämpfen mit einem Antibiotikum. Die meisten Kinder, die wir untersuchten, wurden noch am Tag der Blutkulturbestimmung mit Antibiotika versorgt. Deshalb wurde bei vielen Kindern nach ungefähr zehn Tagen bereits ein CRP gemessen, der sich nur noch gering über dem physiologischen Wert befand. Daher bedeuten regelmäßige Messungen eine Hilfe, um beurteilen zu können, ob eine Antibiotikatherapie anspricht.

Eine besondere Bedeutung kommt hier den onkologischen Kindern zu, bei denen durch geringe Leukozytenzahlen der Gesundungsprozeß erschwert ist. Hier gilt insbesondere durch einen zuverlässigen Parameter den Krankheitsverlauf verfolgen zu können.

Anhand von vier Beispielen läßt sich gut verfolgen, daß trotz Antibiotikatherapie die Infektion anhält.

BEISPIEL 1 - BA

Das erste Beispiel bildete ein zehnjähriges Mädchen, das Verdacht auf Endokarditis hatte. Am ersten und zweiten Tag wuchsen beidemal koagulase-negative Staphylokokken. Wir definieren den ersten Tag als den Zeitpunkt, an dem zum erstenmal eine Blutkultur angelegt wurde und positiv war. Die BSG war mit 104/107 beschleunigt. Am vierten Tag waren die Leukozyten mit 12 600 leicht erhöht. Die Granulozyten zeigten eine mäßige Linksverschiebung. Die Antibiotikatherapie begann am neunten Tag mit Penicillin G und Gernebcin. Der CRP-Wert war an diesem Tag 6.47 mg/dl. Trotz gleichbleibender Antibiotikatherapie wurde am 15. Tag ein CRP-Wert von 8.43 mg/dl gemessen. Eine BSG von 76/126 am nächsten Tag sprach für ein Weiterbestehen der Infektion. Selbst am 22. Tag war mit den gleichen Antibiotika der CRP-Wert von 6.94 mg/dl immer noch hoch. Dies bestätigte sich durch eine erhöhte BSG von 100/122. Der erhöhte CRP-Wert an diesem Tag spricht für eine erneute oder ein Fortbestehen der Infektion.

In Tabelle 28 sind die CRP-Werte, Leukozyten und die BSG aufgeführt.

TABELLE 28

Beispiel 1 - Keim: koagulase-negative Staphylokokken (BA)

Tag ab dem Erreger- nachweis	Leukozyten	BSG	CRP
1	-	104/147	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	12 600	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	6.47
10	-	-	-
11	-	-	-
12	-	-	-
13	-	-	-
14	-	-	-
15	-	-	8.43
16	-	76/126	-
17	-	-	-
18	-	-	-
19	-	-	-
20	-	-	-
21	-	-	-
22	10 500	100/122	6.94

BEISPIEL 2 - ZS

Ein 2,5-jähriges Kind möchten wir als weiteres Beispiel anführen. Es wurde an dem Tag, an dem in der Blutkultur *Enterobacter cloacae* wuchsen, mit Claforan 3 x 300 mg, Securopen 3 x 600 mg und Gernebcin 2 x 25 mg behandelt. Das Kind war an einer akuten lymphatischen Leukämie erkrankt. Die Leukozyten waren niedrig.

In Tabelle 29 sieht man, daß die CRP-Werte bis zum 16. Tag über 10 mg/dl konstant oben blieben.

TABELLE 29

Beispiel 2 - Keim: *Enterobacter cloacae* (ZS)

Tag ab dem Erreger- nachweis	Leukozyten	CRP
1	2 500	-
2	-	24.5
3	-	31.7
4	-	-
5	-	-
6	1 100	-
7	-	-
8	700	31.4
9	700	-
10	-	-
11	1 700	-
12	-	-
13	-	-
14	2 400	9.34
15	-	-
16	-	13.7

BEISPIEL 3 - SS

Ein 4-jähriges Mädchen mit einem Neublastom 4 bestätigte ebenfalls unsere These. Das Kind wurde deshalb mit Endoxan behandelt. Die Leukozyten waren aus diesem Grund sehr niedrig. In der Blutkultur wuchsen *Salmonella tenessee*. Am 1. und 4. Tag wurde eine positive Blutkultur gewonnen. Daraufhin leitete man mit Securopen 3 x 11 g, Claforan 3 x 500 mg und Gernebcin 2 x 40 mg eine antibiotische Behandlung ein. Am vierten Tag wurde ein CRP-Wert von 7.28 mg/dl gemessen. Da keine Besserung eintrat, setzte man Securopen ab und verwendete Chloramphenicol und Paraxin. Nach 31 Tagen lag der CRP-Wert sogar noch höher (14.3 mg/dl). Ein neues Antibiotikum Cyprofloxacin wurde angewandt. Hier schien trotz Antibiotikatherapie ein besonders resistenter Fall einer Infektion vorzuliegen.

In Tabelle 30 und Kurve 16 läßt sich verfolgen, wie der CRP-Wert nicht zu senken ist.

TABELLE 30

Beispiel 3 - Keim: *Salmonella tenessee* (SS)

Tag ab dem Erreger- nachweis	Leukozyten	CRP
1	4 000	-
2	-	-
3	-	-
4	800	7.28
5-6	-	-
7	500	-
8	1 100	-
9-10	-	-
11	1 500	-
12	1 100	-
13	4 600	-
14-20	-	-
21	7 600	-
22	7 500	-
23-30	-	-
31	800	14.3
32-33	-	-
34	1 000	-
35	200	22.8
36	3 000	15.7

Zeichenerklärung

- Leukozyten
- Segmentkernige
- Lymphozyten
- CRP



BEISPIEL 4 - AM

Das Kind mit den Sproßpilzen der Candidagruppe im Liquor und in der Blutkultur hatte besonders lange hohe CRP-Werte im Serum.

Wie aus Tabelle 20 und Kurve 12 ersichtlich, brachten die Anwendungen verschiedener Antibiotika die Infektion nicht zum Stillstand. Die CRP-Werte blieben lange oben.

4. DISKUSSION

Das CRP ist normalerweise in kleinen Spuren im Blut von Gesunden und steigt bei verschiedenen Entzündungen und daraus resultierenden Gewebeerkrankungen. Die Konzentrationserhöhung des CRP ist ein wichtiger Laborparameter bei bakteriellen Infektionen, der genau, empfindlich und schnell mit den Methoden der kinetischen Nephelometrie gemessen werden kann.

Der wichtigste Aspekt bei erhöhten CRP-Werten ist der Zeitpunkt der Messung. Wann eine CRP-Erhöhung am aussagekräftigsten ist, läßt sich anhand der Kurven sehr gut demonstrieren. Eine zuverlässige Aussage über einen erhöhten CRP-Wert läßt sich nur in den ersten Tagen der Infektion treffen. 25,4 % aller Seren sammelten wir in den ersten vier Tagen. Davon hatten 76,9 % bereits Werte über 2 mg/dl und 65,3 % der Werte über 4 mg/dl (Tabelle 30).

Man sollte daraus die Schlußfolgerung ziehen, daß CRP-Werte, die man sehr früh beim Auftreten einer Infektion messen sollte, für den Kliniker brauchbar sind. 23 % der Werte, die wir an den ersten vier Tagen gemessen hatten, zeigten keinen oder nur mäßig erhöhten CRP-Wert. Das kann viele Bedeutungen haben, die hier nicht zu diskutieren sind. Fest steht, daß hier 3/4 (76,9 %) aller rechtzeitig gewonnenen Werte frühzeitig ansteigen und somit für die Diagnostik hilfreich waren.

TABELLE 31

gram-negative und gram-positive Bakterien (Gruppe 1, 2, 3 und 4 = 256 Bestimmungen)

1.-4. Tag: 69 von 256 = 26.9 %

Tag 1 = Tag, an dem eine Blutkultur angelegt wurde, die positiv war

	Tag	Anzahl	Summe
<u>0.6 - 1 mg/dl</u>	1.	4	14 = 20.3 %
	2.	4	
	3.	3	
	4.	3	
<u>1 - 2 mg/dl</u>	1.	-	3 = 4.3 %
	2.	-	
	3.	-	
	4.	3	
<u>2 - 4 mg/dl</u>	1.	5	8 = 11.6 %
	2.	-	
	3.	1	
	4.	2	
<u>4 - 8 mg/dl</u>	1.	2	13 = 18.8 %
	2.	4	
	3.	4	
	4.	3	
<u>8 - 12 mg/dl</u>	1.	-	14 = 20.3 %
	2.	3	
	3.	5	
	4.	6	
<u>12 - 15 mg/dl</u>	1.	1	3 = 4.3 %
	2.	1	
	3.	-	
	4.	1	
<u>über 15 mg/dl</u>	1.	2	14 = 20.4 %
	2.	4	
	3.	6	
	4.	2	

Eine Aussage darüber, ob die Bestimmung des CRP im Serum eine präzise Methode zur Früherkennung von bakteriellen Infektionen ist wird dadurch erschwert, daß nicht immer eindeutig geklärt werden kann, ob tatsächlich eine bakterielle Infektion vorliegt.

Da das Auftreten des CRP nicht spezifisch auf bakterielle Infektionen hin erfolgt, ist es theoretisch möglich, daß sich bei den Kindern aufgrund anderer Ursachen, erhöhte CRP-Werte messen lassen. Unsere übrigen Laborbefunde z.B. erhöhte Leukozytenzahlen, Linksverschiebung, beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit, positive Blutkultur und die Besserung dieser Patienten unter antimikrobieller Therapie, machen jedoch bakterielle Infektionen als Auslöser des CRP-Anstiegs sehr wahrscheinlich.

Obwohl wir bei allen Kindern ($n = 52$) eine positive Blutkultur nachweisen konnten, hatten 17,3 % ($n = 9$) keinen Anstieg des CRP über 0,6 mg/dl zu verzeichnen. 11,5 % ($n = 6$) hatten einen geringen Anstieg bis 1 mg/dl. Wir definieren nach der klinischen Nephelometrie-Messung den Wert 0,6 mg/dl als physiologisch.

Es gibt zwei Vermutungen, warum bei diesen Kindern kein Anstieg zu verzeichnen war. Ein Grund für keinen Anstieg des CRP könnte eine Verunreinigung des Blutes gewesen sein, das zur Blutkultur verwendet wurde. Da dies öfters im Laufe einer Routineuntersuchung passiert, ist dies als Möglichkeit nicht auszuschließen.

Desweiteren wurde bei vielen Kindern erst Serum zur Bestimmung des CRP gewonnen, die annehmen läßt, daß die

Infektion bereits im Abklingen oder schon überwunden war. Aufgrund einer Blutkultur kann nicht auf den Tag des Beginns der Infektion geschlossen werden. Manche Seren konnten erst am 6., 7., und 8. Tag nach einer positiven Blutkultur gemessen werden. Fast immer setzte die antibiotische Therapie mit dem Ergebnis einer Blutkultur ein. Bei den meisten Kindern sinken die CRP-Werte rapide ab, wenn eine antibiotische Therapie eingeleitet wird.

Deswegen haben die CRP-Werte nur am Beginn der Infektion die beste Aussagekraft. Eine Ausnahme bildet nur der erste Tag. Da der Beginn einer Infektion nicht exakt bestimmt werden kann, können die CRP-Werte am 1. Tag am meisten schwanken. Durch den langsamen Anstieg des CRP's bei einer Infektion kann es passieren, daß bei einer Messung noch kein Anstieg zu verzeichnen ist. Am besten verwertbar ist der 3. Tag, der durchschnittlich die höchsten Werte mißt, während am 1. Tag noch keine diagnostischen Schlüsse gezogen werden sollten.

Die Tatsache, daß gram-negative gegenüber gram-positiven Keimen höhere CRP-Werte hervorrufen, konnten wir bestätigen. Gram-negative Keime lagen 3.0 x öfter über 11 mg/dl als gram-positive. Da die gram-negativen Bakterien höhere Anstiege des CRP zu verzeichnen hatten, vermuten wir, daß gram-negative Bakterien eine intensivere Auseinandersetzung mit dem Wirt, oder daß es sich um eine größere direkte quantitative Reaktion mit bestimmten Bakterientoxinen handelt.

Die Antwort des menschlichen Körpers auf Entzündungen, Infektionen und Gewebsschädigungen wird durch das Akut-Phase-Protein CRP widergegeben. Es löst bei Personen

mit gram-negativen Infektionen höhere Werte aus. Möglicherweise läßt dies den Schluß zu, daß gram-negative Keime größere Schäden (Gewebschäden, Entzündungen) am Organismus verursachen können. Es stellt sich daher die Frage, ob aufgrund des quantitativen CRP-Werts, der innerhalb kürzester Zeit gemessen werden kann, die Entscheidung, welche Bakterien die Infektion ausgelöst haben, vermutet werden kann. Wir haben festgestellt, daß CRP-Werte über 15 mg/dl am Beginn der Infektion für einen gram-negativen Erreger sprechen.

Im Durchschnitt lagen die gram-positiven Keime bei einem Wert von 6,1 mg/dl. Bei den gram-negativen Erregern wurde dagegen ein durchschnittlicher Wert von 14,1 mg/dl ermittelt. Je größer ein CRP-Wert ist, desto mehr liegt der Verdacht nahe, daß es sich um einen gram-negativen Keim handelt. Nur 6,8 % (n = 2) der gram-positiven Keime hatten Werte über 15 mg/dl. Dagegen besaßen 47,4 (n = 10) der gram-negativen einen Wert über 15 mg/dl. Die gram-negativen Erreger hatten somit im Durchschnitt doppelt so hohe CRP-Werte.

Auffällig waren die Werte über 20 mg/dl, die gram-negative Keime mit 33 % erreichten, während es bei den gram-positiven nur 3,2 % (n = 1) waren. Mit absoluter Sicherheit läßt sich eine Diagnose aufgrund eines CRP-Wertes nicht stellen. Aber ein Wert, der über 15 mg/dl liegt, muß an einen gram-negativen Keim denken lassen. Die genaue Differenzierung zwischen gram-positiven und gram-negativen Bakterien ist letztendlich mittels einer Blutkultur möglich.

Als weiteres Hilfsmittel, durch den CRP-Wert eine Differenzierung der Bakterien zu erhalten, kann man sich folgende Untersuchung vorstellen, indem man von Beginn bis zum Ende täglich den Verlauf des CRP-Werts verfolgt.

Bei einigen Erregern wurde im Vergleich zum CRP die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) gemessen. In Tabelle 31 kann man den CRP-Wert und den BKS-Wert verfolgen.

Bei sechs Keimen (koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus*, B-Streptokokken, *Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis*, Pneumokokken) wurde das CRP und die BKS gemessen.

In den meisten Fällen war das CRP bereits auf 0,6 mg/dl gefallen. Die BKS blieb aber in diesem Fall noch erhöht. Es scheint, daß die BKS etwas länger braucht, um Normalwerte zu erlangen als das CRP, das nach ungefähr neun Tagen bereits seinen physiologischen Wert erreicht. Wir konnten beobachten, daß der CRP-Wert schon im Normbereich liegt, während die BKS noch erhöht war. Offensichtlich braucht die BKS länger als das CRP um Normalwerte anzunehmen.

An zwei CRP-Werten (6,94 und 3,65) war auch eine beschleunigte BKS zu beobachten. Es läßt vermuten, daß CRP-Werte und BKS etwa gleich stark auf eine Infektion ansteigen, aber das CRP schneller wieder verschwindet, während die BKS später ihre Normalwerte erreicht. Da die BKS unspezifisch für eine Infektion ist und länger im Pathologischen bleibt, ist sie gegenüber dem CRP, das schnell und kurz bei Infektionen ansteigt für deren Diagnose weniger brauchbar.

TABELLE 32

Erreger	BKS	CRP
koagulase-negative Staphylokokken	5/22	0.6
	27/65	0.82
	106/122	6.94
	12/33	0.6
Staphylococcus aureus	49/85	0.6
B-Streptokokken	25/65	1.2
	70/105	0.62
Pseudomonas	30/76	0.6
	17/45	0.6
Neisseria meningitidis	53/110	3.65
Liquor: Pneumokokken	35/70	0.6

Viele Seren konnten wir sehr spät auswerten und mußten damit eventuell einen Rückgang des CRP's in Kauf nehmen. Das Ergebnis gibt dann den richtigen Sachverhalt nicht wider. Sicherer ist eine Aussage, wenn alle gemessenen Ergebnisse am Beginn der Infektion stattfinden. Die Vermutung, daß gram-negative Bakterien höhere CRP-Werte induzieren, können wir bestätigen.

Es gibt andere Krankheiten, die ebenfalls einen erhöhten CRP-Wert auslösen können. Diese aber haben gegenüber Infektionskrankheiten keinen entscheidenden Einfluß. Dennoch sollte der CRP-Wert eine hilfreiche Stütze für die Unterscheidung von gram-negativen zu gram-positiven Erregern sein.

Die Leukozyten spielen bei der Abwehr von Infektionen eine bedeutende Rolle. Bei onkologischen Kindern war aufgrund Zytostatikabehandlung die Leukozyten stark verringert und somit die Abwehr stark geschwächt. Dies zeigte sich im Verbleiben der CRP-Werte bei hohen Zahlen, was auf ein Fortbestehen der Infektion hindeutete. Die Keime bei Kindern mit Tumoren waren resistenter gegen Antibiotika. Wir beobachteten ein konstant hohes CRP, solange die Leukozytenzahlen klein blieben. Erst als sie sich wieder erholten und in den Normbereich sanken, konnte die Infektion beherrschbar werden. Bei onkologischen Fällen spielt deshalb das CRP eine wichtige Rolle.

Wenn ein Kind mit einer onkologischen Erkrankung mit Zytostatika behandelt werden muß, ist die Abwehr entscheidend geschwächt. Es gibt sich daraus eine leichtere Anfälligkeit für Infektionen. Anhand der CRP-Werte kann nun der Krankheitsverlauf der Infektion gut verfolgt werden.

Wesentliche Schlüsse kann man auch über den Verlauf einer Antibiotikatherapie ziehen. Wir stellten fest, daß bei Unwirksamkeit der Antibiotika die CRP-Werte nicht abfielen. Die Ansprechbarkeit der Antibiotika auf die Infektion läßt normalerweise das CRP innerhalb von 10 Tagen auf den Normalwert fallen. Wird die Infektion durch die Anwendung von antimikrobieller Therapie nicht beherrschbar, spiegelt sich diese Tatsache in den CRP-Werten wider. Da die CRP-Werte mit der Schwere der Infektion korrelieren, ist dies ein wesentlicher Parameter beim Verlauf einer Infektion. Die Infektion scheint durchgestanden, wenn die CRP-Werte auf ihren Ausgangswert zurückgehen. Falls das CRP nicht sinkt, ist anzunehmen, daß die Infektion weiter besteht. Auch in diesem Fall ist das CRP ein guter Maßstab für das Ansprechen der Antibiotika.

Das Kind, bei dem Candida im Liquor und in der Blutkultur nachgewiesen wurde, zeigte sehr lange hohe CRP's. Das Kind wurde sofort unter Antibiotikabehandlung gesetzt, was eine spätere Blutkultur nicht mehr positiv werden ließ. Der Verdacht liegt nahe, daß noch weitere Infektionen stattgefunden haben, die aber nicht mehr durch eine Blutkultur gesichert werden konnten. Die CRP-Werte, solange sie stark erhöht waren und sich nicht senken ließen, geben eine falsche Wahl von Antibiotika wider. Tatsächlich wurde bei diesem Kind oft die antibiotische Therapie gewechselt. Anhand des CRP-Anstiegs läßt sich gut verfolgen; ob eine bestimmte Antibiotikatherapie anspricht. Ein wesentlicher Gesichtspunkt ist der Zeitpunkt der CRP-Bestimmung. Wichtig ist die CRP-Messung zu Beginn einer Infektion, weil sie dann am aussagekräftigsten ist. Die Infektion klingt bei antimikrobieller Therapie schnell ab, und deshalb hat das CRP zu einem späteren Zeitpunkt wenig Aussagewert. Nur ein CRP zu Beginn einer Sepsis läßt eine Beurteilung über die Schwere der Infektion zu.

Als weitere Untersuchung zur Erhärtung der Ergebnisse wäre noch die Messung des sauren alpha-Glykoproteins von Vorteil, wie sie BIENVU vorschlägt (9).

Unterschiede im Konzentrationsverlauf von CRP und saurem alpha-Glykoprotein bieten die Möglichkeit einer kombinierten, sequentiellen Bestimmung dieser beiden Akut-Phase-Proteine für Verlaufskontrolle und Diagnose bakterieller Infektionen. Die beiden Proteine liefern insofern komplementäre Informationen, als das CRP als Marker der akuten Infektionsphase anzusehen ist, während das saure alpha-Glykoprotein die Phase der klinischen Besserung widerspiegelt.

Vier Konstellationen sind zu beobachten:

- CRP hoch/saures alpha-Glykoprotein normal = Beginn der Infektion
- CRP hoch/saures alpha-Glykoprotein hoch = Höhepunkt der Infektion
- CRP normal/saures alpha-Glykoprotein hoch = Ende der Infektion, aber noch keine völlige Genesung
- CRP normal/saures alpha-Glykoprotein normal = komplette Genesung

Serielle CRP- und saures alpha-Glykoprotein-Messungen gestatten die frühe Diagnose von Infektionen bei Patienten mit hohem Risiko. Die kombinierte Messung der beiden Proteine scheint am besten geeignet zu sein für die Kontrolle einer Antibiotikatherapie.

CRP und saures alpha-Glykoprotein sind die zuverlässigsten Akute-Phase-Proteine während pädiatrischer Infektionen.

Die sequentielle, kombinierte Bestimmung dieser beiden Proteine stellt somit ein empfindliches Laborprofil für die Verlaufskontrolle von Meningitiden und/oder Septikämien dar (9).

5. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Wir sammelten 271 Seren von Kindern, die einen positiven bakteriellen Erregernachweis in der Blutkultur aufwiesen. Bei diesen Patienten bestimmten wir den quantitativ meßbaren CRP-Wert. Unseren Untersuchungen nach ließ sich eine gute Korrelation zwischen einer Sepsis und dem CRP feststellen. Wir versuchten, den CRP-Wert bei Kindern mit Infektionen zu differenzieren.

Die CRP-Werte stiegen bei gramnegativen und grampositiven Keimen gleichermaßen um ein Vielfaches. Diese bleiben erhöht, solange eine Infektion andauert. Besonders auffallend war dies bei onkologischen Patienten, die aufgrund einer Zytostatikatherapie in ihrer Abwehr entscheidend geschwächt waren. Die Infektion und die dadurch ständig erhöhten CRP-Werte blieben meist dann hoch, wenn eine Neutropenie vorlag. Wenn die Infektion schwer zu bekämpfen war, drückte sich dies in konstant hohen CRP-Werten aus.

Wir konnten bestätigen, daß die gramnegativen Bakterien höhere CRP-Werte hervorrufen als grampositive Bakterien. Im Durchschnitt wies das CRP bei gramnegativen Infektionen doppelt hohe Werte wie bei grampositiven auf.

Patienten, bei denen ein Erreger im Liquor nachgewiesen wurde, hatten im Serum ebenfalls einen CRP-Anstieg. Daraus ergibt sich, daß bei Meningitiden auch erhöhte CRP-Serumwerte zu beobachten sind (6) und eine Meningitis differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen ist.

Des weiteren ist von Bedeutung, das CRP zu Beginn einer Infektion zu messen, da das CRP zu Beginn einer Infektion rasch ansteigt, und bald darauf die höchsten Werte aufweist. Es ist zu diesem Zeitpunkt am aussagekräftigsten. Daher ist es wesentlich, die CRP-Messung dann vorzunehmen, wenn sie einen hohen Aussagewert besitzt.

Ferner stellten wir fest, daß sich das CRP nach der Antibiotikatherapie richtet. Das CRP fällt und steigt mit der Wirksamkeit der Antibiotika. Der Verlauf einer Infektion läßt sich deshalb gut anhand des CRP's demonstrieren. Wenn eine antibiotische Therapie optimal wirksam ist, bewegt sich das CRP seinem Normalwert zu.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ainsbender, E., Catabu, E., Delores, M., Guzman:
Serum CRP and Problems of Newborn Infants.
J. Pediatr. 1982; 101: 438-440
2. Amato, M., Ruckstuhl Ch., von Muralt G.:
CRP im Serum Frühgeborener.
Schweiz. med. Wschr. 1984; 114: 412-414
3. Anderson C., McCarty M.:
Determination of CRP in the blood as a measure of the
activity of the disease process in acute rheumatic
fever.
Am. J. Med. 1950; 8: 445-454
4. Amos S., Walsh L., McConkey B.:
Rheumatoid arthritis: CRP and erythrocyte sedimentation
rate during initial treatment.
Brit. Med. J. 1978; 27: 1396
5. Angermann S.N., Evans M.J., Moravec W.D., Gebhard F.B.,
Schuhmacher, Hajj N.S.:
CRP in the evaluation of antibiotic therapy for pelvic
infection.
J. Reprod. Med. 1980; 25: 63-66
6. Benjamin R.D., Opheim E.K., Brewer L.:
Is CRP useful in the management of children with
suspected bacterial meningitis.
A. J. C. P. 1984; 8p: 779-782

7. Beckmann.
CRP.
Report 1/80 Beckmann Instruments GmbH
8. Behling H., Kahlfuß R., Wessel G., Rößner B.:
Die klinische Wertigkeit der Hydroxyprolinausscheidung
im 24-h-Urin im Vergleich zu anderen labordiagnosti-
schen Parametern der Spondylarthritis ankylopoetica.
Zeitschrift Innere Med. 1975; 30: 58-62
9. Bienvenu J., Bienvenu F., Sahn L.:
Neonatale Infektionen: Akute-Phase-Proteine.
Laboratoriumsblätter 1983; 33: 121-130
10. Clarke D., Cost K.:
Use of serum CRP in differentiating septic from
aseptic meningitis in children.
J. Pedia. 1983; 102: 718-720
11. Eisenburg J.:
CRP bei Morbus Crohn.
DMW 1984; 109: 1301
12. Engler R.:
Akute-Phase-Proteine bei Entzündungen.
Laboratoriumsblätter 1983; 33: 1-8
13. Enzler W.:
CRP: Aktivitätsparameter der chronischen Polyarthritits.
Laboratoriumsblätter 1979; 29: 6-8

14. Fagan A., Dyck F., Maton N., Hodgson F., Chadwick S.,
Petrie Aviva, Pepys B.:
Serum levels of CRP in Crohn's disease and ulcerative
colitis.
Eur. J. Clin. Invest. 1982; 12: 351-359
15. Felix N., Nakajima H., Kagan M.:
Serum CRP in infections during the first six months of
life.
Pediat. 1966; 37: 270-277
16. Gewurz H., Mold C., Siegel J., Fiedel B.:
CRP and the acute-phase response.
Adv. Int. Med. 1982; 27: 345-372
17. Gewurz H.:
Biologic reactivities and functions of CRP.
J. Lab. Clin. Med. 1981; 97: 742-745
18. Götz H., Perez-Miranda M., Scheiffarth F.:
Antieigenschaften des CRP.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 1969; 7: 275-277
19. Hyatt A., Barzilai A., Hodes D., Ainbender E.:
Speticemia in the absence of CRP elevation.
Pediat. Research 1984; 18: 278 A
20. Hanson L., Jodal U., Sabel K., Wadsworth Ch.:
The diagnostic value of CRP.
Pediat. Infect. Disease 1983; 2: 87-90

21. Hanson A., Wadsworth Ch.:
Das CRP und sein diagnostischer Wert - insbesondere
bei Infektionen.
Laboratoriumsblätter 1979; 29: 58-68
22. Harmoinen A., Hällström O., Grönroos P.:
Rapid quantitative determination of CRP using Laser-
Nephelometrie.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1980; 40: 293-295
23. Kirsten G., De Beer C., Gie P., Beyers N., Strachan,
F.:
Value of CRP measurement in tuberculous, bacterial,
and viral meningitis.
Arch. Disease Childhood 1984; 59: 653-656
24. Hanson A.:
Studies of CRP.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1962; 56: 409-411
25. Künzer Ulig:
Zur Bedeutung des CRP im Serum bei bakteriellen
Infektionen von Frühgeborenen.
Monatsschr. Kinderheilkunde 1983; 131: 573-576
26. Mackie P., Crockson R., Stuart J.:
CRP for rapid diagnosis of infections in leukaemia.
J. Clin. Pathol. 1979; 32: 1253-1256
27. McCarthy P., Frank A., Dolan T., Ablow R., Master S.:
Value of the CRP test in the differentiating of
bacterial and viral pneumonia.
J. Pediat. 1978; 92: 454-456

28. Melamies L.:
Rapid quantification of CRP by centrifugal analysis.
Clin. Chem. 1983; 29: 696-697
29. Mold C., Rodgers C., Kaplan R., Gewurz H.:
Binding of human CRP to bacteria.
Infect. Immun. 1982; 38: 392-395
30. Nilson A.:
Comparative testing of precipitation methods for
quantification of CRP in blood serum.
Acta Path. Microbiol. Scand. 1968; 73: 129-144
31. Nudelman R., Kagan M.:
CRP in Pediatrics.
Year Book Medical Publishers 1984; 84: 517-547
32. Orłowski M., Ebel W., Fuchs F., Koletzko F., Göbel U.:
CRP-Bestimmung zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von
Neugeborenen-Septikämien.
Laboratoriumsblätter 1982; 32: 178-182
33. Peltola H., Saarinen U., Siimes M.:
CRP in rapid diagnosis and follow-up of bacterial
septicemia in children with leukemia.
Pediat. Infect. Disease 1983; 2: 370-373
34. Peltola H., Räsänen A.:
Quantitative CRP in relation to erythrocyte
sedimentation rate, fever, and duration of anti-
microbial therapy in bacteraemic diseases of childhood.
J. Inf. 1982; 5: 257-267

35. Peltola H., Valmari P.:
CRP in meningitis.
Lancet 1984; 31: 741

36. Peltola H., Holmberg C.:
Rapidity of CRP in detecting potential septicemia.
Pediat. Infect. Disease 1983; 2: 374-376.

37. Peltola H.:
CRP in rapid differentiating of acute epiglottitis from
spasmodic group and acute laryngotracheitis.
J. Pediat. 1983; 102: 713-717

38. Pepple M., Corraill J., Hughes W., Moxon R.:
CRP in spinal fluid of children with meningitis.
J. Pediat. 1981; 99: 365-369

39. Pepys B.:
CRP fifty years on.
Lancet 1981; 21: 653-656

40. Peter A., Zielke A.:
Immunglobuline und Akute-Phasen-Proteine als Indika-
toren von Basis- und aktueller Aktivität bei
Rheumatoid-Arthritis.
Dt. Gesundheitswesen 1976; 31: 1310-1313

41. Philip G., Baker J.:
Cerebrospinal fluid CRP in neonatal meningitis.
J. Pediat. 1983; 102: 715-717

42. Pönkä A., Öjala K., Teppo M., Weber Th.:
The differential diagnosis of bacterial and aseptic
meningitis using cerebrospinal fluid laboratory tests.
Infect. 1983; 3: 129-131

43. Raschke P., Pilars de Pilar, Lischka N., Krejci K.:
Akute Phase-Proteine bei Früh- und Neugeborenen.
Klin. Pädiat. 1980; 192: 45-50

44. Sabel K., Hanson A.:
The clinical usefulness of CRP determinations in
bacterial meningitis and septicemia in infancy.
Acta Paediat. Scand. 1974; 63: 381-388

45. Sabel K., Wadsworth Ch.:
CRP in early diagnosis of neonatal septicemia.
Acta Paediat. Scand. 1979; 68: 825-831

46. Saxstad J., Nilson L., Hanson A.:
CRP in serum from infants as determined with immuno-
diffusion techniques.
Acta Paediat. Scand. 1970; 59: 676-680

47. Schofield K., Voulgari F., Di Gozzard, Leyland M.,
Beeching N., Stuart J.:
CRP concentration as a guide to antibiotic therapy in
acute leukaemia.
J. Clin. Pathol. 1982; 35: 866-869

48. Schwarz A.:
Das CRP.
Zeitschr. f. moderne Therapie und Fortbildung 1982; 10:

49. Sölter J., Uhlenbruck G.:
Abwehreffekte und klinisch-diagnostische Bedeutung des
CRP.
Dt. Ärzteblatt 1982; 14: 40-41

50. Sölter J., Uhlenbruck G.:
Neue Aspekte des CRP.
Dt. Med. Wochenschrift 1982; 107: 391-394
51. Sölter J., Uhlenbruck G., Janssen E.:
Neue Reaktionsmechanismen des CRP und verwandter
Proteine.
J. clin. chem. clin. Biochem. 1981; 19: 1201-1208
52. Sölter J., Uhlenbruck G.:
Zur biologischen Bedeutung des CRP bei unspezifischen
Abwehrvorgängen.
Immun. Infect. 1982; 10: 130-135
53. Uhlenbruck G., Koch M.:
Plasmaproteine und Akute-Phase-Reaktanden als Tumor-
marker bei Malignomkranken.
Laboratoriumsblätter 1983; 33: 29-38
54. Valmari P.:
WBC, ESR, and CRP in meningitis: Bacterium-Related
Response.
Infect. 1984; 12: 328-329
55. Ziegenhagen G., Drahovsky D.:
Klinische Bedeutung des CRP.
Med. Clin. Prax. 1983; 78: 24-35
56. Ziegenhagen G., Drahovsky D.:
CRP: Wichtig für Verlaufskontrolle maligner Erkrän-
kungen.
Dt. Gesundheitswesen 1982; 37: 38

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. Marget danke ich an dieser Stelle für seine Betreuung während meiner Doktoranden-Zeit, vor allem für seine gleichbleibende freundliche Unterstützung.

Für seine freundliche Hilfe bei meiner Einarbeitung und die gute Zusammenarbeit möchte ich Herrn Dr. Däumling herzlich danken. Desweiteren bedanke ich mich für seine hilfreiche Unterstützung und freundliche Beratung.

Auch möchte ich mich bei den MTA's im chemischen, haematologischen und mikrobiologischen Labor für ihre großzügige Hilfsbereitschaft beim Sammeln der Seren bedanken.

L E B E N S L A U F

Am 16.09.1955 wurde ich, Herbert Pongratz, als 4. von 5 Kindern in Amberg geboren.

Von 1962 - 1967 besuchte ich die Volksschule in Amberg und wechselte dann ins Gymnasium. Dort machte ich 1976 das Abitur.

Nach 16 Monaten Zivildienst begann ich in Erlangen Informatik zu studieren. 1980 bekam ich in Regensburg einen Studienplatz in Medizin, den ich annahm. Ich legte im August 1982 das Physikum ab und setzte mein Studium in München fort, wo ich ein Jahr später den ersten Teil des Staatsexamens ablegte.

Zur Zeit befinde ich mich im 13. Semester und bereite mich auf den dritten Teil des Staatsexamens vor.

